

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI GELİŞEN İŞİTME
KAYIPLARINDA SİSTEMİK METİLPREDNİZOLON VE
İNTRATİMPANİK DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sebla ÇALIŞKAN

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI GELİŞEN İŞİTME
KAYIPLARINDA SİSTEMİK METİLPREDNİZOLON VE
İNTRATİMPANİK DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sebla ÇALIŞKAN

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer AYDIN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Mete İŞERİ

Etik Kurul Onayı: Karar No: KOÜ HAYDEK 8/1-2013 Proje No: 2013/31

2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi aldığım bu klinikte geçirdiğim süre içerisinde; bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, bir arada huzurlu ve samimi bir ortam içerisinde çalışmamızı sağlayan, başarı için bizi sürekli teşvik ederek emek harcayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mete İşeri, sayın tez hocam Prof. Dr. Ömer Aydın ile Prof. Dr. Gürkan Keskin, Yrd. Doç. Dr. Murat Öztürk'e ve çalışmama destek olup özen gösteren Yrd. Doç.Dr. Murat Topdağ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin bir süresini birlikte geçirdiğim ve bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Ahmet Almaç, Prof. Dr. Emre Üstündağ, Yrd. Doç.Dr. Arif Ulubil'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam boyunca bilgi ve önerilerini benimle paylaşan Uzman Odyolog Merve Durgut'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın istatistikleri konusunda bana çok yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim dalından Dr. Barış Can'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, mezun olan ve eğitimlerine halen devam eden asistan arkadaşlarım ile diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman sonsuz sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim aileme ve hayatımdaki varlığı ile bana güç veren eşim Barış Çalışkan'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sebla ÇALIŞKAN

İÇİNDEKİLER

1. SİMGELER VE KISALTMALAR	I
2. ŞEKİLLER	III
3. TABLOLAR	IV
4. AMAÇ VE KAPSAM	1
5. GENEL BİLGİLER	2
5.1 Kulak Embriyolojisi	2
5.2 Kulak Anatomisi	4
5.3 İşitme Fizyolojisi	13
5.4 Sıçan Kulağı Anatomisi	17
5.5 Akustik Travma ve Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları	19
5.6 Otoakustik Emisyonlar	20
5.7 Kortikosteroidler	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.1 Hayvan Çalışmaları	25
4.2 Distorsiyon Ürünü ile Otoakustik Emisyon Ölçüm Metodu	27
4.3 Laboratuvar Çalışmaları	28
4.4 İstatistiksel Analiz	29
5. BULGULAR	30
6. TARTIŞMA	41
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
8. ÖZET	52
9. ABSTRACT	53
10. KAYNAKLAR	54

1. SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABR:** Auditory Brainstem Response
ASHA: American Speech Hearing Association
dB: Desibel
DPOAE: Distortion Product Otoakustik Emisyon
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EOAE : Evoked Otoakustik Emisyon
HBO: Hiperbarik Oksijen
H&E : Hematoksilen Eozin
Hz: Hertz
İT: İntratimpanik
L-NAC: N asetil L sistein
NAC: N asetil sistein
NACA: N asetil sistein amid
OAE: Otoakustik Emisyon
PTS: Permenant Treshold Shift
SFOAE : Stimulus frekansı otoakustik Emisyon
SOAE: Spontan Otoakustik Emisyon
SPL: Sound Pressure Level
TEOAE: Transient Otoakustik Emisyon
TEM: Transmisyon Elektron Mikroskopi
TTS: Temporary Treshold Shift

2. ŞEKİLLER

Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1: İç Kulak Yapıları.....	7
Şekil 2. Kemik ve membranöz labirent.....	8
Şekil 3. Corti Organı.....	12
Şekil 4. İlerleyen Dalga Teorisi.....	16
Şekil 5. Sıçan Kulağı Anatomisi.....	18
Şekil 6. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon alıŐma Prensipleri.....	22
Şekil 7. Akustik Travma Düzenegi.....	26
Şekil 8. İntratimpanik Steroid Uygulaması.....	26
Şekil 9. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Ölçüm Düzenegi.....	28
Şekil 10: Çalışma gruplarına ait koklea H&E, 20X.....	35
Şekil 11: Çalışma gruplarına ait koklea H&E, 20X.....	36
Şekil 12: Çalışma gruplarına ait koklea,H&E,40X.....	37
Şekil 13: Transmisyon Elektron Mikroskopisi görüntüsü.....	38
Şekil 14: Transmisyon Elektron Mikroskopisi görüntüsü.....	39
Şekil 15: Transmisyon Elektron Mikroskopisi görüntüsü.....	40

3. TABLOLAR

Tablo Adı	Sayfa No
Grafik 1. Her 3 gruba ait travma sonrası 7. gün emisyon ortalamaları en yüksek ve en düşük ölçüm dağılımları ile birlikte.....	31
Grafik 2. Her 3 gruba ait travma sonrası 21. gün emisyon ortalamaları en yüksek ve en düşük ölüm dağılımları ile birlikte.....	32
Grafik 3. Travma sonrası 7. güne ait tüm grupların bar grafikleri. İntratimpanik grubunda yapılan non parametrik Wilcoxon testinde 5000 Hz ve 6000 Hz de istatistiksel anlamlılık izlenirken, sistemik steroid grubunda 6000-8000 Hz arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).....	33
Grafik 4. Travma sonrası 21. güne ait tüm grupların bar grafikleri. İntratimpanik grubunda yapılan non parametrik Wilcoxon testinde 5000 Hz ve 6000 Hz de istatistiksel anlamlılık izlenirken, sistemik steroid grubunda 6000-8000 Hz arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).....	34

4. AMAÇ VE KAPSAM

Gürültü tanım olarak insan sağlığına zarar verecek düzeyde olan ses yükselmeleridir. Gürültüye bağlı işitme kayıpları çok uzun zamandır süregelen bir sağlık sorunudur. Bu sorun sanayi devrimi sonrasında işçilerin hastalığı olup 1940'lı yıllarda özellikle II. Dünya Savaşı sırasında silah patlaması sonrası işitme kaybı ile evine dönen askerlerin hastalığı olmuştur. Bu durum ise odyoloji bilimine temel teşkil etmiştir. Teknolojik ilerleme ile birlikte kulaklıkla dinlenen müziğin gençlerde yarattığı bir patoloji olarak karşımıza çıkmakta olup ünümüzde ise halen endüstriyel alanlarda daha fazla olmak üzere güvenlikle ilgili, eğlence ve sosyal hayatta sıkça maruz kalınan ve kimi zaman da kaçınılmaz olan bir durumdur. Günümüzde, gürültüye bağlı işitme kaybı erişkinlerde karşılaşılan en önemli işitme kaybı nedenlerinden biridir (1).

Akustik travmanın fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilgili birçok deneysel çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Klinik olarak insanlar üzerinde yapılan çalışmalar genellikle geniş gruplarda risk faktörlerini belirlemeye yöneliktir. Preklinik çalışmalarda hayvan deneyleri geniş yer tutmaktadır.

Kortikosteroidler birçok alanda olduğu gibi iç kulak hastalıklarında da tedavide önemli bir yere sahiptir. İntratimpanik yolla ilaç uygulamaları ilk kez 1935 yılında Barany tarafından iç kulğa lidokain uygulanması ile tanımlanmış olup 1956 da Schuknecht Menire hastalığında streptomisin uygulamıştır (2,3).

Akustik travmada tedavide kortikosteroid kullanımı literatürde mevcut olup sistemik ve intratimpanik uygulamalarda halen kesin yöntem belirlenmiş değildir. Çalışmamız 30.08.2013 -23.09.2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DETAB) gerçekleştirildi. Çalışmamızda akustik travma oluşturulan sıçanlarda intratimpanik yolla ve sistemik yolla verilen steroidlerin etkileri Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) verileri, histopatolojik – immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik sonuçlarla değerlendirilmesi amaçlandı.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. KULAK EMBRİYOLOJİSİ

Kulağın üç bölümü de ayrı embriyolojik gelişime sahiptir. Dış kulak ve orta kulak üst solunum ve sindirim sisteminin geliştiği brankial yarık ve ceplerden iç kulak ise, beyinde rhombencephalonun karşısına gelen dış ektodermden gelişir.

İç Kulağın Gelişimi: İç kulak 20. günde ektoderm yüzeyinde otik disk adı verilen bir alan olarak başlar. Disk içe doğru kıvrılır ve otik çukur oluşur, yüzey ile olan bağlantılar kesilir ve 4. haftada otik vezikül oluşur. Otik vezikülün dorsomedial kısmından utrikulus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir; ventral kısmından duktus koklearis ve sakkulus gelişir. Fossa otika, otik vezikül haline geçerken bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakustik ganglionu oluşturur. Bu gangliondan gelişen sinir lifleri makula, krista ve corti organına ulaşırlar. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur. İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler.

Orta Kulağın Gelişimi: Cavum timpani ve tuba östaki birinci faringeal kesenin endoderminden gelişir. Birinci faringeal kese 4. haftada laterale doğru gelişerek birinci brankial yarık ile temasa geçer. Bu kesenin proksimal kısmı tuba östakiyi, distal kısmı ise cavum timpaniyi oluşturur. Faringeal kesenin daha fazla genişlemesi mastoid antrumu oluşturur. Mastoid bölgenin pnömatizasyonu doğumdan sonra oluşur. Mastoid hücrelerin tam gelişimi iki yaş civarında oluşur. Timpanik membran birinci faringeal kesenin endoderminden ve birinci brankial yarığın ektoderminden oluşur. Malleus ve inkus birinci brankial arkın kartilajından (Meckel Kartilajı), stapes ise ikinci brankial arkın kartilajından (Reichert kartilajı) gelişir. Malleus birinci brankial arkın geliştiği için kendisine tutunan kas olan musculus tensor timpani, birinci brankial arkın siniri olan nervus trigeminustan

innerve olur. Aynı şekilde stapes ikinci brankial arktan geliştiği için musculus stapedius ikinci brankial arkın siniri olan nervus fasiyalisten innerve olur.

Dış Kulağın Gelişimi : Dış kulak birinci brankial arkın ektoderminden gelişir. Bu arkın ektodermi içe doğru bir tünel şeklinde ilerleyerek, birinci faringeal kesenin endodermi ile temas eder. Bu temas yerinde timpanik membran oluşur. Timpanik membran birinci brankial arkın ektodermi, birinci faringeal kesenin endodermi ve bu ikisi arasındaki fibröz dokudan oluşur. Aurikula ise birinci ve ikinci brankial arkın dorsal ucunda oluşan altı adet mezenkimal dokunun birleşmesinden oluşur. Bu birleşme gelişimin altıncı haftasında gerçekleşir (4).



5.2 KULAK ANATOMİSİ

Kulak işitme ve denge organının periferik organı olup; 3 bölümde incelenmektedir.

A) Dış Kulak (Auris Externa) :

Dış kulak aurikula ve dış kulak kanalından oluşur. Aurikula ve dış kulak kanalının duysal innervasyonu 5.,7. ve 10. Kranial sinirlerle 3. Servikal sinir tarafından sağlanır. Aurikula ve dış kulak kanalının kanlanması eksternal karotid arter sisteminden gelmektedir. Aurikula deri ve perikondriumla çevrilmiş sarı, elastik fibrokartilajdan oluşmuştur. Aurikula ve mastoid kemiğin bir kısmının beslenmesini posterior aurikuler arter sağlarken, oksipital arter de aurikulanın posteroinferior bölgesinin beslenmesine katkıda bulunur. Superior aurikuler arter de aurikulayı anteriordan besler. Venleri ise arterlere eşlik ederek juguler vene drene olurlar. Lenfatik drenajı ise parotis, retroaurikuler ve yüzeysel servikal lenf nodlarına olmaktadır (5).

Aurikulanın lateral yüzü konkavdır. Her bir konkav alan medial yüze karşılık gelen bir konveksiteye sahiptir. Kulak kepçesini dıştan sınırlayan kenara heliks denir. Bu yukarıda heliks krusu ve aşağıda lobül ile devam eder. Heliksin önünde ve buna paralel olarak uzanan çıkıntıya antiheliks denir. Antiheliks yukarıda triangular fossayı oluşturan krura antiheliks denen iki kola ayrılır. Dış kulak yolunun ön kısmında bulunan sınırdaki tragus ve antitragus bulunur.

Dış kulak yolunun dış 1/3'ü aurikular kıkırdağın bir uzantısından, 2/3'ü ise temporal kemiğin timpanik ve skuamöz parçasından oluşur. Kıkırdak temporal kemiğe sıkıca tutunmuştur fakat içindeki, Santorini fissürleri adı verilen fibröz kanallar sayesinde bir miktar hareketlilik gösterir. Dış kulak yolunun kemik kısmı ise öne ve aşağıya doğru kavisli olup, orta kısmında bir istmus oluşturmak üzere daralır. Bu kısmın uzunluğu ortalama 3 cm olup meatusun toplam uzunluğunun 2/3'ünü oluşturur. Kanalın çapı değişken olmakla birlikte, ortalama 7-9 mm. dir. Dış kulak yolunun bu kısmındaki cildi kemiğe sıkıca tutunmuştur ve ciltaltı tabakalar periostu oluşturmak üzere yoğunlaşmıştır. Cilt timpan zarına yaklaştıkça gitgide incelerek timpan zarının meatal yüzeyi üzerinde 5-7 hücre kalınlığında bir tabaka oluşturur.

Timpanik Membran : Timpanik membran 3 tabakadan oluşur : Dış kulak yolunu medialden sınırlayan skuamöz hücre tabakası, orta kulağı lateralden sınırlayan mukoza tabakası ve bu ikisi arasında yer alan fibröz tabaka. Fibröz tabaka hem dairesel hem de radyal şekilde uzanım gösteren liflerden oluşur ve zara şeklini ve kıvamını verir. Timpanik membrandaki en belirgin kılavuz noktası manibrium malleidir. Manibriumun üst sınırı laterale doğru yönlenmiş kısa, baş parmağına benzeyen bir çıkıntı olan lateral çıkıntı (processus breves) tarafından belirgin hale getirilmiştir. Manibrium düzdür ve aşağı doğru dolanarak timpan zarının tepesinde (umbo) sonlanır. Timpan zarının periferinde fibröz tabaka kalınlaşıp birleşerek timpanik anulusu oluşturur ve bu da timpan kemiğın sulkusuna tutunur. Timpanik zarın kenarının temporal kemiğın skuamöz parçası tarafından oluşturulan üst arkı Rivinus çentiğı olarak adlandırılır. Timpanik membranın malleolar plikaların yukarısında kalan ve Rivinus çentiğı tarafından sınırlanan kısmında fibröz tabaka hiç yoktur ve burası pars flaksida (Shrapnell membrane) adını alır. Zarın aşağıdaki daha büyük kısmına ise pars tensa denir (6).

B) Orta Kulak (Auris Media) :

Orta kulak, kulak zarı ile kemik labirent arasında bulunan, östaki borusu aracılığı ile dış ortamla, aditus yolu ile mastoidin havalı boşlukları ile bağlantısı olan, müköz membranlarla örtülü bir alandır.

Orta kulak boşluğının 6 duvarı vardır (7).

1- Alt duvar: Hipotimpanumun tabanını oluşturur. Juguler bulbus ve juguler ven ile komşudur. Ayrıca arka kısmında stilooid çıkıntı ile komşuluğı vardır.

2- Üst duvar (Tegmen tympani): Epiteimpanumun tavanını oluşturur ve orta kranial fossa ile komşudur.

3- Arka duvar: Mastoid ile ilişkilidir. Arka kısmında ayrıca stapes kası ve stapes tendonunun yapıştığı eminentia pyramidalis, fasiyal sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir ve hemen lateralinden *chorda tympani* siniri orta kulak boşluğuna girer. Eminentia pyramidalis ile sinus tympani arasında recessus facialis vardır.

4- Ön duvar: Karotis internanın yaptığı çıkıntı ile östaki borusu ve tensör timpani kası bulunur.

5- İç duvar: Promontoryumun yaptığı çıkıntı aracılığı ile iç kulakla komşuluk gösterir. Promontoryum üzerinde membrana tympani secundaria ile kaplı yuvarlak pencere ve stapes tabanının yerleştiği oval pencere vardır.

6- Dış duvar: Yukarıdan aşağı doğru scutum, kulak zarı ve hipotimpanum olmak üzere üç kısma ayrılır.

Orta kulak boşluğunda üç tane hareketli kemikçik vardır. Malleus, inkus ve stapes (7).

Kemikçiklerin en büyüğü malleus adını alır. Malleus baş, boyun ve üç çıkıntıdan (manibrium mallei, anterior ve lateral çıkıntılar) oluşur. Manibrium mallei ile kulak zarına yapışır. Malleusun üç adet asıcı ligamenti bulunur: Anterior malleolar, lateral malleolar ve süperior malleolar ligament. İnkus, bir gövde ve iki koldan oluşur. İnkusun gövde kısmı malleus ile uzun kolu ise stapes ile eklem yapar. Medial ve lateral inkudomalleolar ligamanlar inkus gövdesini malleus başına bağlar. Vücudun en küçük kemiği olan stapes: Baş, boyun, taban ve iki bacadan oluşur. Stapes tabanı ligamentum annulare ile oval pencereye sıkıca yapışır. Kemikçiklere yapışan kaslar ise tensör timpani kası ve stapes kasıdır. Tensör timpani kası kasıldığı zaman manibriumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tesbit eder. Stapes kas tendonu, eminentia pyramidalis'den çıkar ve stapesin boynuna ya da başına yapışır. Stapes kası fasiyal sinir tarafından innerve edilir ve kasıldığında yüksek şiddetteki seslerin iç kulağa geçişini engelleyerek koruyucu mekanizmaya yardımcı olur.

Östaki tüpü, orta kulak boşluğu ile nazofarenksi birbirine bağlayan ve nazofarenkse doğru anteroinferolateral seyir gösteren, huni şeklinde bir yapıdır. Östaki tüpünün açılıp kapanmasından m. tensör veli palatini, m. levator veli palatini ve m. salpingopharyngeus sorumludur (7).

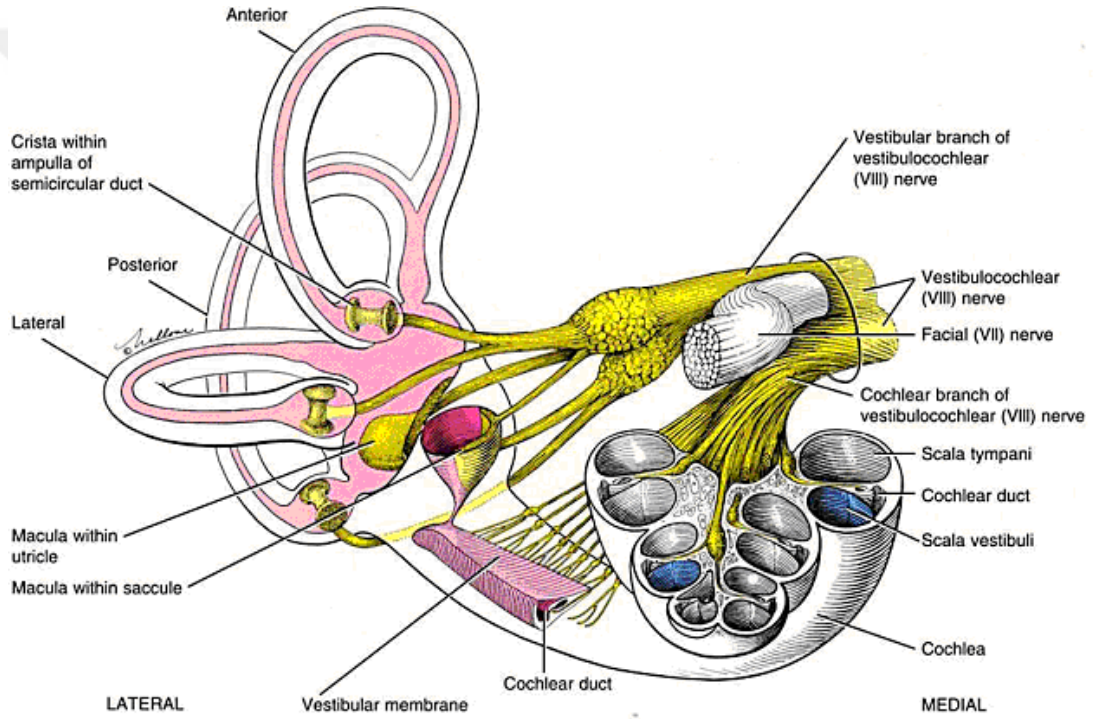
C) İç Kulak (Auris Interna) :

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir (8). İşitme ve denge organlarını içerir. Yuvarlak ve oval pencere yoluyla orta kulağa bağlı olup koklear ve vestibüler

akuaduktuslar yoluyla kafa içi yapıları ile bağlantılıdır. Kemik (osseöz) ve zar (membranöz) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur (7,8).

Kemik (Osseöz) Labirent: Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf adı verilen sıvı bulunur.

Kemik labirent şu kısımlardan oluşur: Vestibulum, Kemik semisirküler kanallar, Koklea, Aquaduktus vestibuli, Aquaduktus koklea.

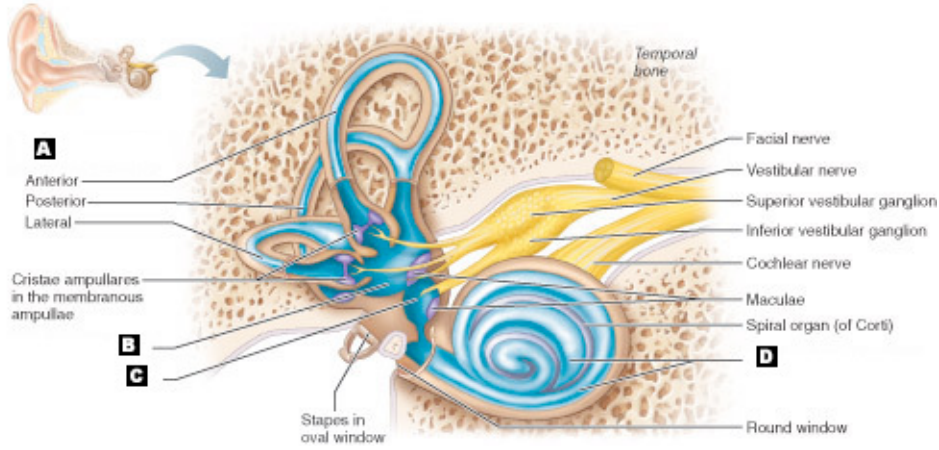


Şekil 1 : İç Kulak Yapıları

Zar (Membranöz) Labirent: Zar labirent kemik labirentin içinde aynı şekli alır. Zar labirent kemik labirenti tamamen doldurmaz. Yalnızca 1/3' lük kısmını doldurur.

Zar labirent şu kısımlardan oluşur:

Utrikulus, Sakkulus, Duktus semisirkularis, Duktus endolenfatikus, Duktus perilenfatikus, Duktus koklearis, Korti organı.



Şekil 2: Kemik ve membranöz labirent

Kemik (Osseöz) Labirent

Kemik Semisirküler Kanallar: Superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adet semisirküler kanal boşlukta üç ayrı düzleme yerleşmiştir ve vestibulumla açılırlar (5,6).

Vestibulum: Yaklaşık 4 mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya açılır. Üst ve arka duvarda ise semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda ön altta sakkulusun yerleştiği sferikal resess, arka üstte ise utrikulusun yerleştiği eliptikal resess bulunur.

Koklea: İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis osseadan oluşur. Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi Rosenthall kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale olarak adlandırılan Korti ganglionu bulunur. Kanalis spiralis koklea, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır. Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalis spiralis kokleayı ikiye böler.

Vestibulumu açılan üst parçaya skala vestibuli, fenestra koklea aracılığıyla kavum timpaniye açılan alt parçaya skala timpani denir. İki skala; kokleanın tepesinde helikotrema denilen delikle birleşir. Lamina spiralis ossea'nın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasındaki baziller membranının üzerinde, korti organı (organum spirale) adı verilen işitme organı yer alır.

Aquaduktus Vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp petroz kemiğin fossa subarkuata denilen çukurunda sonlanır ve içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus bulunur.

Aquaduktus Koklea: Skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanalıdır. İçinde duktus perilenfatikus ve v. kanalikuli koklea yer alır (5,6).

Zar (Membranöz) Labirent

Utrikulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki eliptikal reseste yer alır. İç yan duvarında makula utrikuli adı verilen kısımda denge hücreleri bulunur ve buradan n. utrikularis başlar. Utrikulusta duktus semisirkularis ve duktus utrikulosakkularis açıldığı delikler bulunur.

Sakkulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki sferikal reseste bulunur. İç yan duvarında makula sakkuli adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan n. sakkularis başlar. Sakkulusta bir tane duktus utrikulosakularis'e ait, bir tane de sakkulusu duktus koklearis'e bağlayan duktus reuniense ait iki açıklık vardır (5,6).

Duktus Semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar, 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içerisinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde sensori epitel mevcuttur. Buralardan n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis başlar. Her üç n. ampullaris daha sonra n. utrikularis ve n. sakkularis ile birleşerek n. vestibularis'i oluştururlar.

Duktus Endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı kanalcıktan doğar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler ve de fossa subarkuatadaki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte dura mater altında sonlanır .

Duktus Perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur.

Duktus Koklearis: İki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus koklearisin tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır.

a. **Ligamentum spirale koklea:** Duktus koklearisin dış duvarını oluşturur. Lamina bazillarisin tutunduğu yerdeki çıkıntılı kenarına krista bazillaris; hemen yukarısındaki oluğa sulkus spiralis eksternus; bu oluşumu yukarıdan sınırlayan çıkıntıya prominenta spiralis denir.

b. **Reissner membranı (membrana vestibularis):** Duktus koklearisin üst duvarını oluşturur. Skala vestibuli ve skala mediaı (duktus koklearis) birbirinden ayırır.

c. **Korti organı (organum spirale):** Baziller membranın iç kenarında dizilmiş nöroepitelyal yapıları içerir. İnsanda koklea içinde spiral boyunca boyu yaklaşık 35 mm civarındadır. Genişliği ise bazalden apekse doğru gidildikçe giderek artar. İki tip tüylü hücre görülür: İç tüylü ve dış tüylü hücreler. İç tüylü hücreler basık ve bulböz yapıdadır, genelde tek sıra halinde yerleşim gösterirler. İç tüylü hücrelerin tüycükleri tektorial membran ile temas etmemektedir (5).

Dış tüylü hücreler ise silindirik yapıda olup nükleusları bazal olarak yerleşim göstermektedirler. Üç - dört sıralı hücreler halinde bulunur. Bu hücrelerin tüycükleri karakteristik olarak "W" şeklinde izlenir ve tektoriyal membranla temas etmektedirler. Tüycükleri 46 – 148 adet sterosilyadan oluşur. Dış tüylü hücrelerin uzunluklarında kokleanın bazalinden apeksine doğru gidildikçe artış olur.

Kokleadan beyine giden afferent sinirlerin %90 - %95'i iç tüylü hücrelerden kaynaklanır. Buna karşılık kokleanın efferent innervasyonunun %80' i dış tüylü hücrelerde sonlanır. Dış tüylü hücrelere gelen afferent lifler total koklear afferent innervasyonunun % 5 – 10' unu yapar ve korti organı içinde belirgin şekilde dallara ayrılırlar. Böylece tek bir nöron birden fazla dış tüylü hücre ile sinaps yapar.

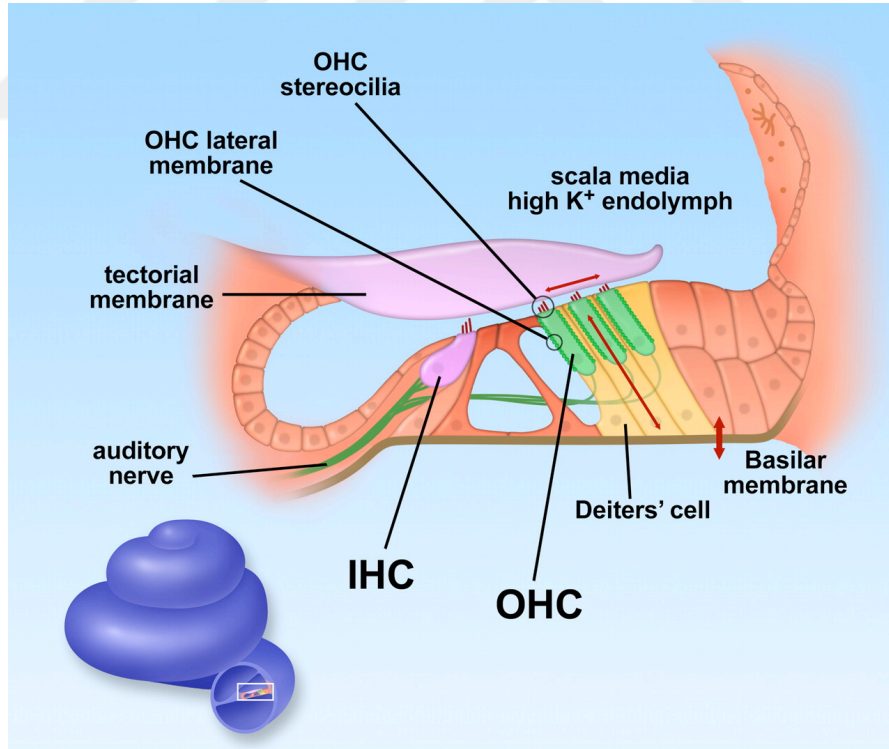
Tüylü hücreler birbirlerinden destek hücreleri aracılığı ile ayrılırlar. Dış tüylü hücreler arasındaki Deiter hücreleri birbirleri ile temas eden hücre gövdelerine sahiptirler ve baziller membran üzerinde yerleşmişlerdir.

Dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler birbirlerinden dış ve iç pillar hücreler aracılığı ile ayrılırlar. Bu hücrelerin parmaksı çıkıntıları ise Korti tüneline oluşturur. Dış tüylü hücrelerin daha dışında yer alan hücelere Hensen hücreleri denir.

Baziller membran korti organının üzerinde bulunduğu yapıdır. Bir ara madde içinde filamanlardan oluşmuş ağırlıklı olarak ekstraselüler matriks yapısında bir tabakadan meydana gelmiştir.

Tektoriyal membran korti organının üzerine uzanan ekstraselüler matriks materyali tabakasıdır. Koklear sarmalın iç kenarında spiral limbusun interdental hücrelerine yapışmıştır fakat dış kenarda korti organının yüzeyine yapışık değildir.

Stria vaskularis, skala medianın lateral duvarını döşer. Temel olarak 3 hücre tipi (marjinal, intermediate, ve bazal hücreler) içerir. Marjinal hücreler stria vaskularisin temel fonksiyonel birimidir ve pozitif endokoklear potansiyel üretir, koklear endolenfin düşük sodyum, yüksek potasyum iyon konsantrasyonunun sürdürülmesini sağlar. Çok sayıda Na^+/K^+ ATPase içeren büyük mitokondrilere sahiptir.



Şekil 3 : Korti Organı

(<http://physrev.physiology.org/content/88/1/173/F1.expansion>)

İç Kulak Sinirleri: Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habenula perforata yoluyla kemik spiral laminadan corti organına geçerler. Dış tüylü hücreleri için olan lifler, Deiters hücreleri arasındaki üç grup içerisinde olan spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler.

İç Kulağın Damarları: Labirentin arter, çoğunlukla A. cerebelli anterior inferior'dan ayrılır ve labirenti kanlandırır. Vestibulokoklear ve koklear arter, koklear kanalın lateral duvarında stria vaskularis ve spiral laminada kapiller ağ oluşturarak sonlanır. Koklear arter apeksine doğru ilerlerken spiral modiolar arter adını alır. Bu arter bir end arterdir ve obstrüksiyonları sağlığa yol açabilmesinden dolayı önemlidir. İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan v. labirentika ile olur. Bu da sinüs petrosus superior ve inferior, sinüs transversus ve v. jugularis interna'ya dökülür.

5.3 İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses Dalgası ve Özellikleri

Ses enerjisi bir titreşimdir. Yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın yapısına göre değişir. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20°C sıcaklıktaki hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur.

Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı, Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16 –20000 Hz aralarında sesleri duyar. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB olarak tanımlanır. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur (9).

İşitme

İşitme başın çevresinde oluşan ses dalgalarının dış kulak, orta kulak ve iç kulak aracılığı ile beyin sapından geçip korteksdeki işitme merkezi tarafından algılanmasıdır. İşitme birkaç aşamada gerçekleşmektedir.

Hava yolu ile işitme:

Aurikula ve dış kulak yolu sesin iletilmesinde rol oynarlar. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu ise bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar. Ses enerjisi bu yolda ilerlerken amplifiye edilerek kulak zarına iletilir. Kulak yolunun rezonans frekansı olan 3000 - 4000 Hz'lerde bu amplifikasyon en yüksek düzeye , özellikle 4000 Hz'de 12 dB'e ulaşır. Kulak zarı dış kulak yolundan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığı ile oval pencereye iletirken, bu ses dalgalarının yuvarlak pencereye de ulaşmasını engeller. Ses enerjisinin gaz ortamından sıvı ortama iletilmesi belli bir oranda enerji kaybına yol açar. Havadan suya geçen ses enerjisi ortalama 30 dB kayıp verir. Sesin orta kulaktan iç kulağa iletilmesinde de aynı ortamlar bulunmakta, aynı enerji kaybı iç kulağa geçişte de meydana gelmektedir. Kulak zarı ve kemikçiklerin en önemli görevi hava ortamından sıvı ortama geçişi ve iç kulak sıvılarının akustik direncinden oluşan enerji kaybını karşılamaktır.

İleri sürülen görüşe göre:

1. Malleus ve inkus arasındaki kaldıraç şeklindeki eklemin özelliği, malleus kolundaki işitsel enerjinin inkus koluna 1.3 kat fazla olarak aktarılmasına imkan sağlamaktadır.
2. Kulak zarının titreşen bölümlerinin genişliği ile stapes tabanı arasında çeşitli araştırmacılara göre 1/15 ile 1/20 değişen oranda fark vardır (Zarın titreşen alanı 55 mm^2 , stapesin tabanı 3.2 mm^2 dir). Böylece kulak zarındaki ses enerjisi, kemikçik zincirinin kaldıraç etkisi ve zarın aktif bölgeleri ile stapes tabanı arasındaki farkın oluşturduğu hidrolik etki sonucu iç kulağa yaklaşık 22 kat daha arttırılmış olarak iletilir. Bu değer ses basıncındaki artış oranı olup, desibel olarak hesaplanırsa 24 dB'e karşılıktır (5).

Kemik yolu ile işitme :

İşitme fizyolojisinin koklea ile ilgili olan bölümüne geçmeden önce kemik yolu ile ses enerjisi iletimine değinmek uygun olur. Sağlam bir koklea çevresindeki kemik dokuların titreşmesi ile de uyarılabilir. Bunlardan bir tanesi kafatası kemiklerinin titreşmesinin koklear kapsülü titreştirmesi şeklindedir. Bu titreşimlere uygun olarak perilenfatik hareket de titreşime uyumlu tarzda oluşur. İkinci yol ise osseotimpanik yol denilen kafa kemikleri titreşiminin orta kulak mekanizmasına yansımastır yani kafatası titreşince orta kulak kemikçiklerinde de titreşim başlar.

Kafatası kemiklerinin titreşmesi sonucu kokleanın direkt uyarılması yanında koklea sekonder yollarla da uyarılmaktadır. Bu uyarı için üç çeşit yol belirtilmiştir.

1. Titreşimler dış kulak yolu duvarlarından kulak yoluna geçerek hava iletimine yol açar.
2. Timpanik kavitenin duvarlarını titreştirerek meydana gelen ses dalgaları yuvarlak pencereyi uyarır.
3. Dış kulak yolu, timpanik boşluk ve annulusu birlikte titreştirir.

Gerek hava yolu gerekse kemik yolu ile iletilen ses enerjisinin kokleayı uyarış şekli temelde aynıdır. Her iki yoldan da gelen ses enerjisinin son hareketi koklear sıvılarda dalgalanma ve baziller membranda titreşmedir.

Koklea Fizyolojisi:

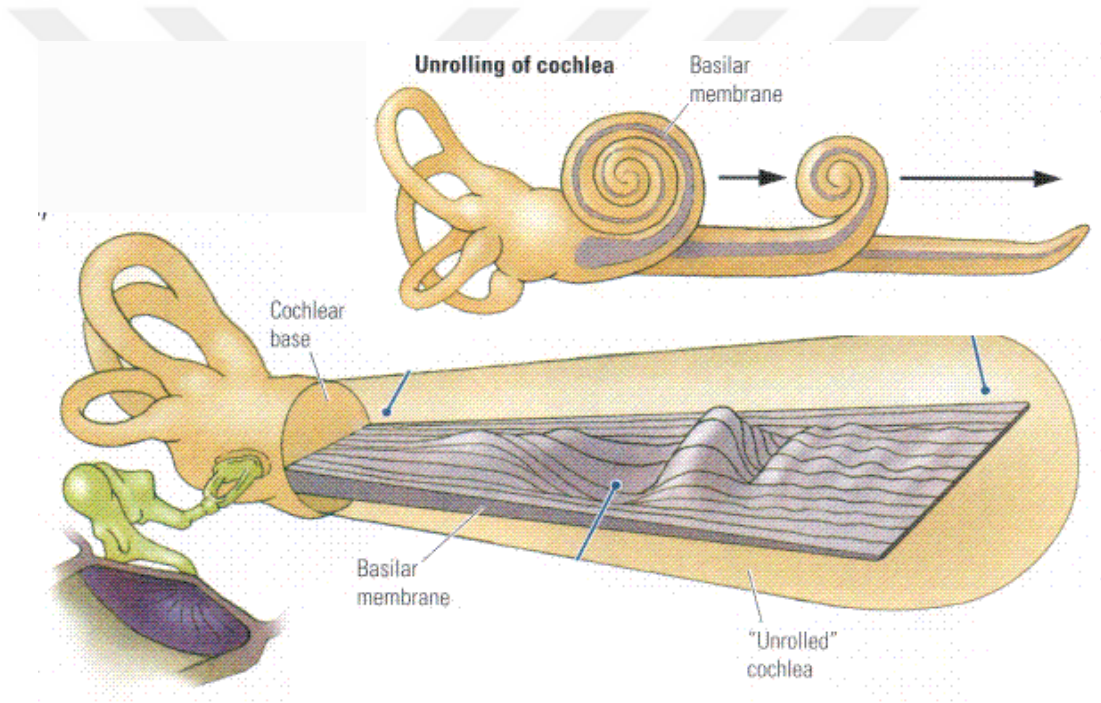
Stapesin tabanı ile skala vestibuliye dolayısıyla kokleaya iletilen ses enerjisi ilk olarak perilenfayı harekete geçirir. Bu safhadan sonra kokleanın iki önemli görevi başlar. Bunlardan birincisi iletimdir, yani akustik enerjinin korti organındaki tüy hücrelerine kadar taşınmasıdır. İkincisi ise dönüşümdür. Korti organındaki tüy hücrelerinin gelen mekanik iletim dalgasını kimyasal ve elektriksel gerilimlere dönüştürölüp , işitme sinirine iletilmesi olayıdır (5). Bu dönüşüm sesin perdesi , tını, faz ayırımı, şiddeti gibi fiziksel özelliklerinin kaybolmayacağı bir biçimde olup, ses enerjisindeki bu özellikler, oluşacak elektriksel gerilimlerle şifrelenerek santral sinir sistemine gönderilir.

Kokleadaki ses dalgalarının yayılımı çeşitli teorilerle açıklanmaktadır :

Bekey' ye göre skalalardan herhangi birine uygulanan işitsel titreşimler baziller membranda yer değişimlerine yol açmaktadır. Bu durum "travelling wave - ilerleyen dalga teorisi" olarak adlandırılır. Bu dalga baziller membranın bazal ucundan

başlayarak apekse doğru ilerler. Yine bu iletim dalgasının en büyük özelliği de amplitüdünün gittikçe artarak maksimuma ulaşması ve titreşimlerin daha sonra sönerek faz değiştirmesidir.

En büyük amplitud ile titreşen bölge, yüksek frekanslarda bazal bölgede yani oval pencereye yakındır. İşitsel enerjinin frekansı düştükçe baziler membranın en çok titreşen bölgesi kokleanın apeksine yaklaşır. Baziler membranın hareketi ile tektoriyal membran ve tüy hücrelerinin uyarıldıkları ileri sürülmektedir. İlerleyen dalga teorisi bugün için akla en yakın olan ve üzerinde pek çok araştırmacının uzlaştığı teoridir.



Şekil 4 : İlerleyen dalga teorisi

(http://www.cs.indiana.edu/~port/teach/641/hearing_for_linguists.html)

Corti organında yaklaşık 3500 adet iç tüylü hücre, 12.000 adet dış tüylü hücre bulunmaktadır. Tüy hücrelerinin tabanları ve kenarları koklear sinir uçlarının yaptığı bir ağ ile sinaps yapmaktadır. Bu sinir sonlanmalarının % 90 – 95’ i iç tüy hücreleri üzerinde sonlanmaktadır (10). Tektoriyal membran ile tüy hücrelerinin sürtünmeleri

sonucunda oluşan elektriksel kutuplaşmalar, tüy hücrelerinin uyarılmasına yol açar. Uyarım sonucu meydana gelen enerji yolu ile sinir uçları uyarılmış olur.

Kokleada 4 ayrı tip potansiyel bulunur :

1. İstirahat Potansiyeli : Koklea uyarılmadığı zaman bile mevcuttur.

2. Koklear Mikrofonik: Tüy hücrelerinin fiziksel uyarılmaları sonucu ortaya çıkar.

3. Aksiyon Potansiyelleri: İşitsel uyarın iç kulaktaki iletim dalgasından sonra elektriksel gerilimlere dönüşür ve işitme sinir liflerinin bir grubunda aksiyon potansiyelleri oluşur.

4. Birikim Potansiyelleri: Bu potansiyeller koklea içerisinde ses iletim dalgasının en büyük olduğu bölgeden elde edilirler (5).

Tüy hücreleri ile temasta bulunan sinir liflerinin sayısı tüy hücrelerinin 2 katı kadardır. Bu aksonların hücre gövdesi kokleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Her spiral ganglion hücresi korti organına kısa reseptör lifler, beyin sapındaki koklear nükleuslara ise uzun sinir lifleri gönderirler (bipolar hücreler). Biplar hücrelerin santral uzantıları bir araya gelerek işitme sinirini meydana getirirler. Bu sinir denge siniri ile beraber sulkus pontobulbarisin dış kısmından ponsa girer. İşitme siniri ponsa girdikten sonra işitme yollarının 2. nöronlarının bulunduğu ventral ve dorsal koklear nükleuslara dallar gönderirler. Koklear nükleusu terkeden bütün 2. nöronlar orta hattan karşı tarafa geçip o taraftaki superior olivar kompleksde sonlanırlar veya lateral lemniscus ve bunun nükleusunu oluştururlar. Lemniscal yoldaki liflerin en fazla miktarı inferior kollikulusta son bulur. Çok az bir kısmı inferior kollikulusu geçerek medial genikulat body'e ulaşır. Pek az bir kısmı da karşı taraftaki inferior kollikulusa ulaşır. İnferior kollikulus algısal analizlerden ziyade işitsel refleks aktivitelerinde rol oynamaktadır. Medial genikulat cisiminin temel nüleusundan çıkan 3. nöron lifleri belirli bir düzende temporal kortekse gelirler. Primer işitme alanına (Gyri Temporales Transversi veya Heschel) gelen liflerin hemen hemen hepsi nükleusun anterior kısmından gelir (5).

5.4 SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ

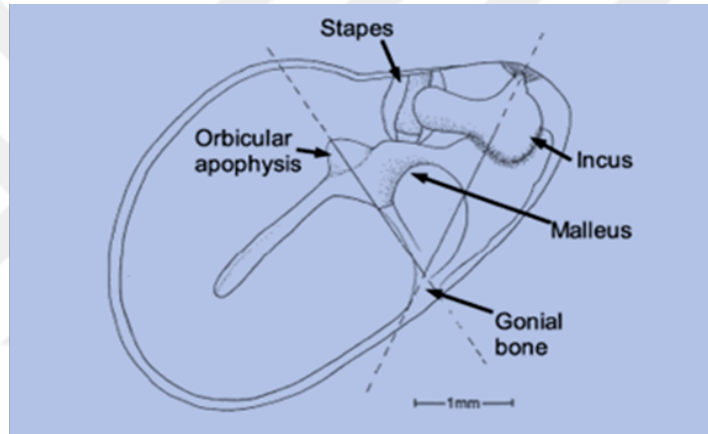
Siçan orta kulağı insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Tahmin edileceği üzere, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup

yaklaşık insan kemikçiklerinin çeyrek kadarı boyutundadır (11). Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından (1978) mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır. İki ayırt edici özelliği vardır:

1) Malleus, gonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışıktır.

2) Malleus başı üzerinde orbiküler apofiz olarak adlandırılan geniş bir bölge vardır.

Sıçanlarda timpanik membran yalnızca $\sim 11 \text{ mm}^2$ dir (12). Pars tensa ve pars flaksidanın boyutları insandan farklıdır. Sıçanlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ila 1/3'ünü oluşturur.



Şekil 5. Sıçan Kulağı Anatomisi (17).

Denge Organı: Diğer memelilerde olduğu gibi, denge organı osseöz labirentle çevrelenen membranöz labirenti içerir. Anterior semisirküler labirentin dorsolaterali gösteren verteksi 7.0 mm uzunluğa (crus commune 1,3 mm) ve 0,21 mm genişliğe sahiptir. Ampullası 0,83 mm uzunluk, 0,61 mm genişliğindedir. Kanal sagittal düzlemde $27,2^\circ$, transvers düzlemde $52,7^\circ$ açı yapar. Kanalı laterale yönelen posterior semisirküler kanalın verteksi 6,0 mm uzunluğunda ve 0,22 mm genişliğindedir. Ampullası 0,83 mm uzunluğunda ve 0,6 mm genişliğindedir. Crista ampullarisin serbest kenarı kaudodorsal yönündedir. Kanalın düzlemi sagittal düzlemde $27,6^\circ$ ve transvers düzlemle, $60,7^\circ$ açı yapar (13).

Lateral semisirküler kanal laterale kıvrılır; uzunluğu 6,1 mm, genişliği 0,22 mm'dir. Ampullası 0,79 mm uzunluğunda, 0,55 mm genişliğindedir. Cristanın

serbest kenarı kaudale yönelir. Horizontal düzlemle (okspital kemiğin pars horizontalisi) kanal 28,4° açı yapar. Lateral semisirküler kanalın nonampuller ucu kommunikasyonu sağlamak için posterior kanalın ampuller ucu ucuna ulaşır ve birleşir.

Anterior ve posterior semisirküler kanallar 102,3°'lik bir açı oluştururlar, bu açı anterior ve lateral kanallar arasında 89,7°, posterior ve lateral kanal arasında 89,8°'dir.

Utrikulus, bir tarafta anterior ve lateral kanalın ampullasının diğer tarafta commune krusun ve posterior kanalın ampullasının arasında iğ şeklinde vesikül (kese) gibi yerleşmiştir. Onun uzun eksenini 1,3 mm, vertikal çapı 0,71 mm, horizontal çapı 0,4 mm'dir. Kaudal bölümün medial duvarından (makula utrikulusun yaklaşık 120-150µ arkasından), endolenfatik kanal (endolenfatik kese ile birlikte 3,3 mm uzunluğunda) çıkar. Aquaductus vestibüli dorsale ve mediale ilerler. Bir valvle desteklenen orgine yakın bölgeden, sacculus doğru ventromedial yönde ilerleyen ductus utrikulosakkularisi oluşturur. Makula utrikuli 0,6 mm uzunluğu ve 0,51 mm genişliğiyle neredeyse sferik (küre) şeklindedir. Utrikulusun ventrolateral duvarında lokalizedir. Yüzeyi dorsomediale yönelmiştir. Sacculus, laterale doğru yassılaştırılmış ve kross kesitte üçgen şeklindedir. Yüksekliği 0,95 mm, horizontal uzunluğu 0,44 mm'dir. Ductus reuniens 1mm uzunluğundadır. Kıvrık yüzeyi esasen laterale yönelir. Uzunluğu 0,6 mm, genişliği 0,48 mm'dir (13).

İşitme Organı: Kokleanın eksenini daire tam olarak sagittal ve horizontal düzlemde yerleşmiştir. Koklea tarafında yapılan dönüş sayısı $2^{1/4}$ veya $2^{1/2}$ olarak belirlenmiştir. Koklear kanalın uzunluğu 12,16 mm'dir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir (13).

5.5 AKUSTİK TRAVMA VE GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYIPLARI

Akustik travma ani, bir defada çok şiddetli ve kısa süreli bir sese maruz kalma sonucu meydana gelen işitmede ani değişikliktir. Gürültüye bağlı işitme kayıpları ise devamlı ya da aralıklı olarak gürültüye maruz kalma sonucunda yavaş gelişen işitme kayıplarıdır. Bu tür bir sese maruz kalma ile önce geçici eşik değişimi (temporary threshold shift – TTS), sonra sese maruziyet devam edince kalıcı eşik değişimi

(permanant threshold shift – PTS) gelişir. Gürültüye bağlı işitme kayıpları hemen daima bilateraldir ve sensörinöral özellikte ve simetrik görülür. Akustik travmada ise genellikle patlamalar sonrası oluşan önce ilk 24- 48 saat içinde düzelebilen TTS, sonrasında PTS gelişebilir fakat çok şiddetli patlamalarda tek bir defada PTS' ye yol açabilir (5).

Gürültü kokleadaki bir çok hücreye hasar vermektedir ancak dış tüylü hücreler en çok zarar gören hücrelerdir. Kokleanın bazalinde yer alan dış tüylü hücreler en hassas ve ilk kaybedilenlerdir. Gürültüye bağlı işitme kayıplarının odyogramdaki klasik paterni 4 kHz frekansında çentiklenmedir. Bununla birlikte daha şiddetli gürültülerde patoloji, iç saçlı hücre ölümü, işitme sinir liflerinin kaybı ve stria vasküleriste hasarlanmaya kadar ilerleyebilmektedir (14). Uyarıların yoğunluna göre Korti organı baziller membrandan ayrılabilir, Pillar ve Hensen hücreleri zarar görebilir. Ayrıca tüylü hücreler ile Deiter hücreleri ve Hensen hücreleri arasındaki bağlantılar kopabilir (14).

Yüksek düzeyde gürültü stria vasküleriste akut ödeme neden olur ve bu ödem stria vasküleriste bulunan intermedie hücre kaybıyla ilişkilidir (15). Zamanla ödem yok olur ancak intermedie hücre kaybı kalıcıdır.

5.6. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE), insanların ve hayvanların dış kulak yolundan tespit edilebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır. İşitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların saptanmayıp, işitmenin normal olduğu frekanslarda emisyonun saptanması, OAE'ların koklear orjinli olduğunu gösteren bulgulardandır (16). Koklear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'lar iki grupta tanımlanmaktadır: Spontan otoakustik emisyonlar ve uyarılmış otoakustik emisyonlar.

Spontan Otoakustik Emisyonlar:

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), dışarıda akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan koklear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir. SOAE'lar normal işiten kulakların % 40-50'sinde saptanabilen, amplitüdüleri -16 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) civarında olan saf tonlardır (17).

Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyonlar (EOAE):

EOAE'lerin üç tipi vardır:

a) Stimulus Frekansı OAE (SFOAE)

SFOAE, düşük seviyedeki uzun süreli sabit tonlarla akustik uyarı sonucu oluşan cevaplardır. Frekans spesifikdir, ancak uyarılar sürekli verildiği için cevaplarla uyarıların ayrı olarak algılanmasında güçlük vardır. Bu nedenle ve teknik zorluklardan dolayı klinik kullanımı kısıtlıdır.

b) Geçici Uyarılmış OAE (TEOAE)

TEOAE, kısa 'klik' gibi akustik uyarılarla elde edilir. Bu kısa akustik uyarılar sonrası, zaman ortalama yöntemi ile kayıta geçmektedir. Uyarının özelliği ise geçici olmasıdır. Ölçüm için genellikle 80 dB SPL şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet uyarı kullanılır. Oluşan cevaplar uyarılara göre gecikerek ortaya çıktığı için, 20 milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyesini sıfırlanarak çizdirilir. TEOAE'lar tüm kokleayı uyaran ve geniş band sinyal olan klik şeklindeki uyarıya cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'lar kadar spesifik bilgi verememektedir. TEOAE'lar işitmesi normal olan vakaların % 98-100'ünde vardır. İşitme kaybı 25-30 dB'i geçerse saptanamaz.

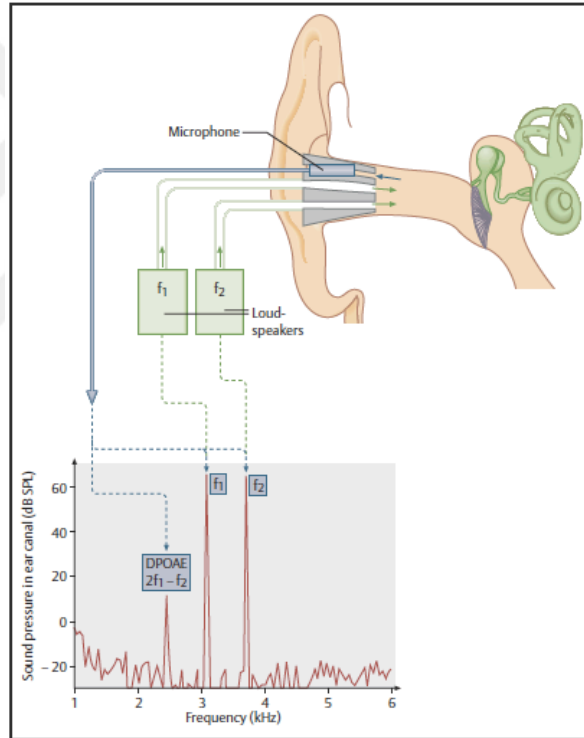
c) Distorsiyon Ürünü OAE (DPOAE)

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar kulak kanalından alınan spesifik frekanslardaki akustik enerjiyi tanımlamaktadır (17). Bu durumda kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofon, iki temel saf sesin yanında bir seri diğer frekanslara ait sinyalleri de kaydedecektir. Bu sinyaller distorsiyon ürünleri olarak isimlendirilir. DPOAE'ler klinikte, farklı frekanslardaki bir çift saf sesin (f_1 ve f_2) sırasıyla 65 ve 55 dB SPL şiddetlerinde verilmesiyle kaydedilir ve saf ses frekanslarının oranı (f_2/f_1) 1.2/1 olarak ayarlanır. Stimulus frekansları sistematik olarak değiştirilerek, 1000 Hz ile 8000 Hz aralığında geniş bir alandaki DPOAE'ler kaydedilir. DPOAE'nin bulunup bulunmadığına, öngörülen gürültü zeminine nispetle kulak kanalından kaydedilen DPOAE frekansındaki $2f_1-f_2$ dalga amplitüdlerinin ölçülmesiyle karar

verilir. Cevapların anlamlı olduğuna karar verirken, DPOAE dalga büyüklüğünün gürültüye olan oranının tipik olarak 3-6 dB aralığında olması gerekir. Orta kulak fonksiyonları normal olan bir olguda, klinik olarak anlamlı DPOAE'lerin bulunması, odyometrik işitme eşiğinin 30-35 dB'in üzerinde olduğunu gösterir (18).

Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

1. İşitme kaybının belirlenmesi,
2. Koklea fonksiyonunun moniterizasyonunda,
3. Odyolojik ayırıcı tanı: Koklear lezyonlarda .



Şekil 6 : Distortion Product Otoakustik Emisyon. Rudolf Probst. Basic Otorhinolaryngology. Germany: Thieme .2006

5.7 KORTİKOSTEROİDLER

Glukokortikoidler adrenal korteksteki sitokrom P450 enzimleri tarafından sentezlenen küçük lipofilik bileşiklerdir. Glukokortikoidler organ gelişimin, doku maturasyonunu, yara iyileşmesini etkilerler ve inflamatuvar, immün cevabın modülasyonunda önemli rol oynar.

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç türlü steroid hormon sentez edilir. Bunlardan biri glukokortikoid olan kortizol'dur ve yaşamsal öneme sahiptir. İkincisi, mineralokortikoid hormon olan aldosterondur. Gerek kortizol ve gerekse aldosteron 21 karbonlu steroidlerdir. Üçüncü adrenal korteks hormon türü, 19 karbonlu steroidler olan androjenlerdir (19).

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşip sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı mineralokortikoid reseptörü ve glukokortikoid reseptörü vardır (19).

Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğinde kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını artırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin sentezi hızlandırılır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir (20,21).

Antienflamatuvar Etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut ve özellikle kronik iltihap olaylarını inhibe ederler (19). Enflamasyonun erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme) inhibe ederler.

İmmünosupresif Etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi; otokrin, parakrin ve

endokrin nitelikte etkinlikler gösteren bu faktörlerin üretimini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek suretiyle bozarlar (19).

Glukokortikoid İlaç Türleri

1. Doğal Glukokortikoidler: Hidrokortizon (Kortizol): İnsanda doğal glukokortikoidlerin en önemlisidir. Diğer doğal glukokortikoidler ise hidrokortizon asetat, hidrokortizon hidrojen süksinat, kortizon asetat'tır (19).

2. Sentetik Glukokortikoidler: Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid (antiinflamatuvar) etkileri yanında belirgin mineralokortikoid (su ve sodyum tutucu) etki gösterirler. Replasman tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu son özellik önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hiç olmayan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir.

Prednizon: Karaciğerde prednizolona dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Lokal uygulandığında etkisi yoktur.

Prednizolon: Prednizonun aktif metabolitidir ve ilaç olarakta kullanılır. Glukokortikoid etkinliği belirgin ve mineralokortikoid etkinliği zayıftır.

Metilprednizolon: Prednizolonun B halkasının 6. karbonunun metillenmesi ile oluşur. Tablet, İM ve İV formları mevcuttur.

Diğer sentetik glukokortikoidler ise: deksametazon, deksametazon sodyum fosfat, prednizolon, prednizolon asetat, prednizolon butilasetat ve prednizolon pivalat, prednizolon sodyum fosfat, prednizolon hemisüksinat, metilprednizolon asetat, triamsinolon, triamsinolon asetonid, triamsinolon diasetat, betametazon, betametazon asetat, betametazon sodyum fosfat, betametazon valerat, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat, flunisolid, klobetazon butirat ve klobetazol propionat'tır (19).

6.GEREÇ VE YÖNTEM

6.1 HAYVAN ÇALIŞMALARI

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Tıp Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarında (DETAB) 30 Ağustos – 24 Eylül 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma esnasında Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu. Çalışma 39 adet çalışma kriterlerine uyan sağlıklı erişkin dişi Wistar albino sıçan üzerinde yapıldı. Takip sırasında ölen/otit olan sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda otoskopik muayene ile orta kulağın durumu değerlendirilerek dış kulak yolunda buşonu olmayanlar ve kulak zarı normal görülen sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Tüm hayvanların anestezi sonrası distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri yapıldı. Emisyon alınamayan sıçanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma sağlıklı erişkin dişi albino sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanların ağırlıkları 200-230 gr arasında değişiyordu, ortalama ağırlıkları 210 gr'dı ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, 25 derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırılıyordu. Desibelmetre ile gürültünün etrafında 110 dB ölçülerek 8 saat boyunca tüm sıçanlar 12'şerli gruplar halinde kesintisiz, homojen karakterde gürültüye maruz bırakıldı (şekil 7). Tüm hayvanlara gürültü maruziyeti 1 gün sonrasında DPOAE yapıldı ve gürültü sonrası işitme kaybı geliştiği gözlemlendi. Daha sonra hayvanlar randomize 3 gruba ayrıldı. Grup 1 hayvanlar - eter ile sedatize edilerek ve sağ timpanik membranları cerrahi otomikroskopi eşliğinde gözlenerak - dental enjektörle 0,2 cc hacminde 0,8 mg deksametazon (Onadron® 8mg, İ.E Ulagay) intratimpanik yolla 7 gün süreyle günde 1 kez yapıldı (şekil 8). Grup 2 hayvanlara 7 gün süreyle 1 mg/kg intraperitoneal yolla metilprednizolon (Prednol®, Mustafa Nevzat) günde 1 kez yapıldı. Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak değerlendirildi ve akustik travma sonrası intraperitoneal salin uygulandı.

Takibin 7. gününde ve 21. gününde tekrar DPOAE ölçümleri yapıldı. Yirmibirinci günde 80 mg/kg ketamine + 10 mg/kg Xylazine intraperitoneal verilerek sedatize edildikten sonra dekapitasyon yapılarak hayvanlar kurban edildi.



Şekil 7 : Akustik travma düzeneği

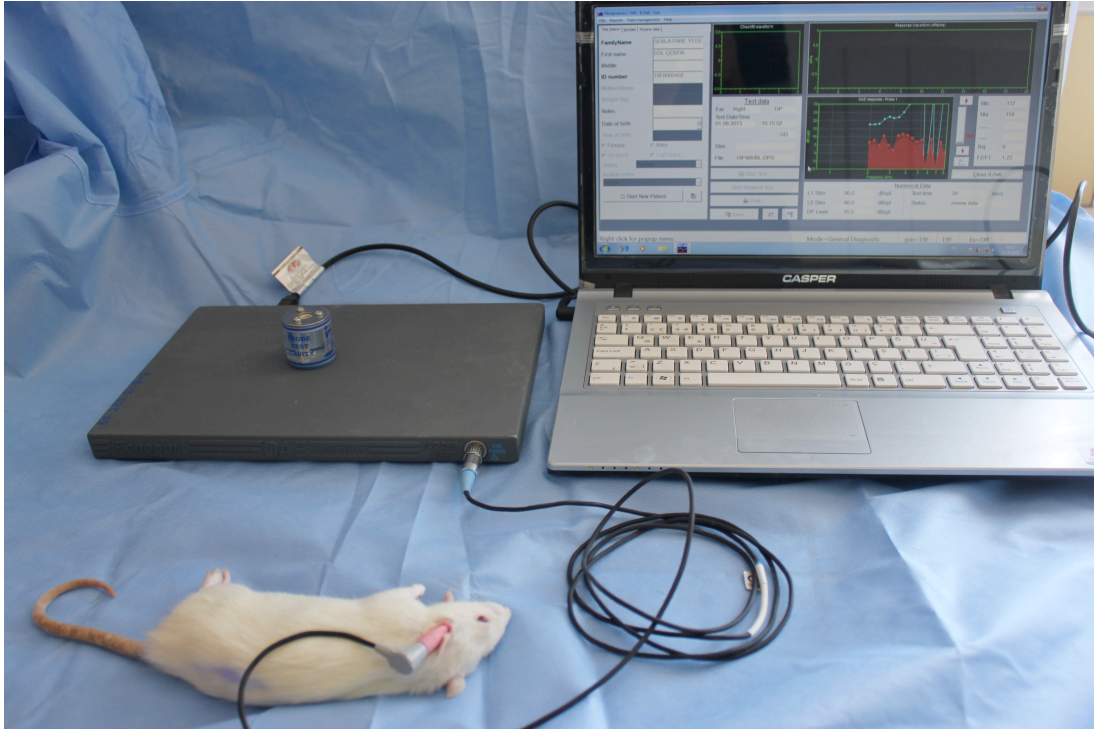


Şekil 8: İntratimpanik steroid uygulanması

6.2 DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLA ÖLÇÜM METODU

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanılmıştır. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar Otodynamics Ltd. ILOv6 cihazıyla, cihazın probunun ucuna en küçük boy timpanometri kauçuk probu takılarak ölçüldü (Şekil 9). Sıçanın kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra prob sıçanın kulağına iyice yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı.

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ($2f_1-f_2$ kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) General Diagnostic modunda yapıldı. DPOAE'lar farklı frekans ve şiddetlerdeki uyarılar kullanılarak ölçüldü. İki ayrı frekans (f_1 ve f_2), en güçlü yanıtların alınabileceği $f_2/f_1 = 1.22$ olacak şekilde düzenlendi. Input/Output (I/O) ölçümü yapılırken $f_1=f_2=80$ olacak şekilde ve uyarı şiddeti azaltılarak alınan yanıtlar kaydedildi. I/O fonksiyonların eşik ve eşik üstü ölçümleri 80 dB kullanılarak yapıldı. Ölçümler 4004, 4358, 4761, 5188, 5652, 6165, 6726, 7336, 7996 Hz frekanslarda yapıldı.



Şekil 9: DPOAE ölçüm düzeneği

6.3 LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Tüm hayvanlar 21. günde Ketamine + Xylazine anestezisi altında uyutularak ve göğüs kafesi ile sağ atrium açılarak kan boşaltıldı, perfüzyon iğnesi sol ventriküle yerleştirildi ve 15-20 ml fiksatif verilerek intrakardiyak perfüzyon sağlandı.

Tüm hayvanlara sağ temporal kemik diseksiyonu uygulanarak stapedotomi ve koklea rezeksiyonu yapıldı. Oval pencere delinerek fiksatifin iç kulağa nüfuz etmesi sağlandı. Elde edilen koklealar fiksasyon için % 10 nötral formalin solüsyonuna alındı. Daha sonra dokular dekalsifikasyon için hidroklorik asit + formik asit solüsyonuna (Biodec R[®], Bio-Optica) alındı ve burada 16 saat süreyle bekletildi. Materyallere histolojik doku takip işlemleri uygulandı ve parafin bloklara gömüldü. Leica marka mikrotom ile 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler ksilen ve 3 aşamalı alkolden geçirildikten sonra önce hematoksilen daha sonra da eozin ile boyandı. H&E boyanan kesitler değerlendirilerek Caspase- 3 immün boyama işlemi yapıldı. Kaplı lama alınan kesitler bir gece 56⁰C' de etüvde bekletildikten sonra ksilen içine alındı. Otuz dakika ksilen sonrasında sırasıyla absölü ve % 96'lık alkolden geçirildi ve musluk suyunda yıkanarak distile sudan geçirildi. Mikrodalga ile antijen retrieval uygulaması sonrasında primer antikor damlatılarak 120 dk inkübe edildi. Onbeş dakikalık uygulamalarla sırasıyla biotinylated ve streptavidin damlatıldı. Daha sonra AEC kromogen damlatıldı ve mayer hematoksilen ile zıt boyaması yapılarak mikroskopik incelemeye hazırlandı.

Her gruptan 1 numune de elektron mikroskopik inceleme için hazırlanarak Akdeniz Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji bölümüne gönderildi. Temporal kemik diseksiyonu sonrası dokular %4'lük gluteraldehit solüsyonuna konarak fikse edildi. Daha sonra formik asitte dekalsifikasyon sonrası transmission elektron mikroskopi (TEM) takibine alındı. Bir mm³ trimlenmiş doku örnekleri %4' lük gluteraldehit içinde +4 derecede 2 saat primer fikse edildikten sonra sırasıyla primer yıkama, sekonder fiksasyon ve sekonder yıkama sonrası dehidrate edildi. Örnekler daha sonra +4 derecede 1 saat boyandı. Etil alkol solüsyonlarında +4 derecede dokudan su uzaklaştırılarak sekonder dehidratasyon yapıldı. İnfiltrasyon ve gömme sonrası 60 derecelik etüvde 24 saat tutuldu ve polimerizasyon sağlandı. Plastikleşen

doku bloklarından ultramikrotomda 1 mikron kalınlıkta yarı ince kesitler lam üzerine alındı ve Toluidin mavisiyle boyandı. Işık mikroskopunda alan kontrol edildi ve ultra ince kesit alınması için blok traşlandı. Kesitle bakır gridlere alınarak kurşun sitrat/Uranil asetat kontrastlaması yapıldı. Gridlerde yer alan kesitler geçirimli elektron mikroskopta incelendikten sonra görüntüleri dijital ortama aktarıldı.

6.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 13.0 kullanıldı. Gruplar travma öncesi ölçüm ile travma sonrası 1. gün ölçümü karşılaştırılması, travma sonrası 7. gün ile travma sonrası 1. gün ölçümü karşılaştırılması ve travma sonrası 21. gün ile travma sonrası 1. gün karşılaştırılarak değerlendirildi.

Grupların karşılaştırılmasında nonparametric testler olan Wilcoxon Signed test ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

7. BULGULAR

Çalışmamızda yirmibir gün boyunca izlediğimiz hayvanlardan intratimpanik deksametazon grubunda (Grup 1) 2 sıçan ölünce çalışma dışı bırakıldı. Beş sıçanda ise otit gelişti ve çalışma dışı bırakıldı. Yedek olarak tutulan 3 sıçan bu gruba dahil edildi. Böylece intratimpanik grubunda n= 8 olarak belirlendi. Grup 2 (sistemik metilprednizolon) grubundan bir sıçan da öldüğü için bu grupta da çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda (Grup 3) ise kaybımız olmadı. Bu durumda grup sayıları; grup 1’de n =8, grup 2’ de n =11, grup 3’de ise n = 12 olarak belirlendi.

İlk ölçüm akustik travma öncesi yapıldı. İkinci ölçüm travma sonrası 1. gün, üçüncü ölçüm travma sonrası 7. gün, dördüncü ölçüm ise travma sonrası 21. gün yapıldı.

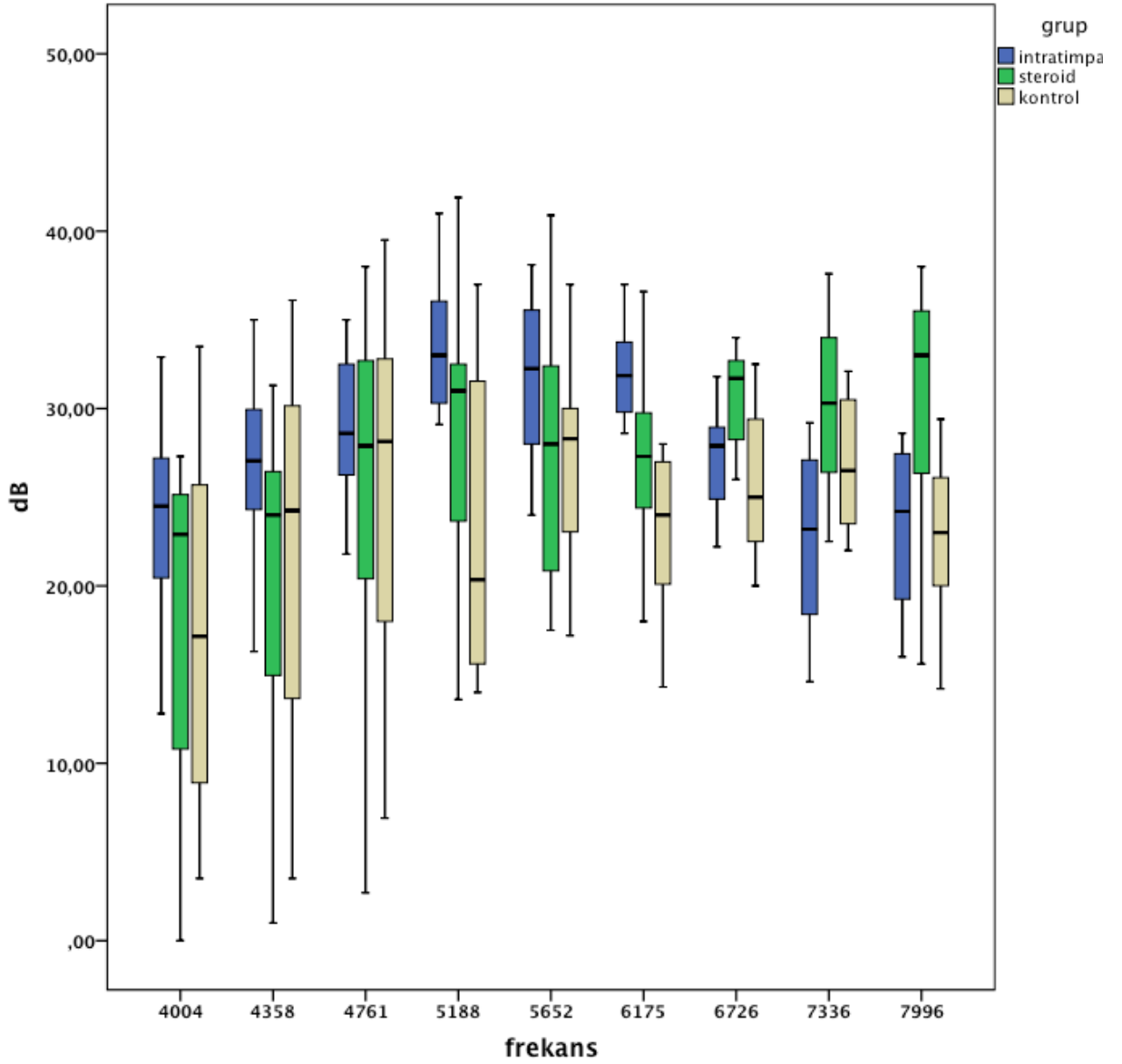
Tüm gruplarda 2. ölçüm ilk ölçüm ile karşılaştırıldığında akustik travma oluşturulduğu belirlendi.

Gruplar; 3. ölçümün (7. gün) 2. ölçümle (1. gün) ve 4. ölçümün (21. gün) 2. ölçümü ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

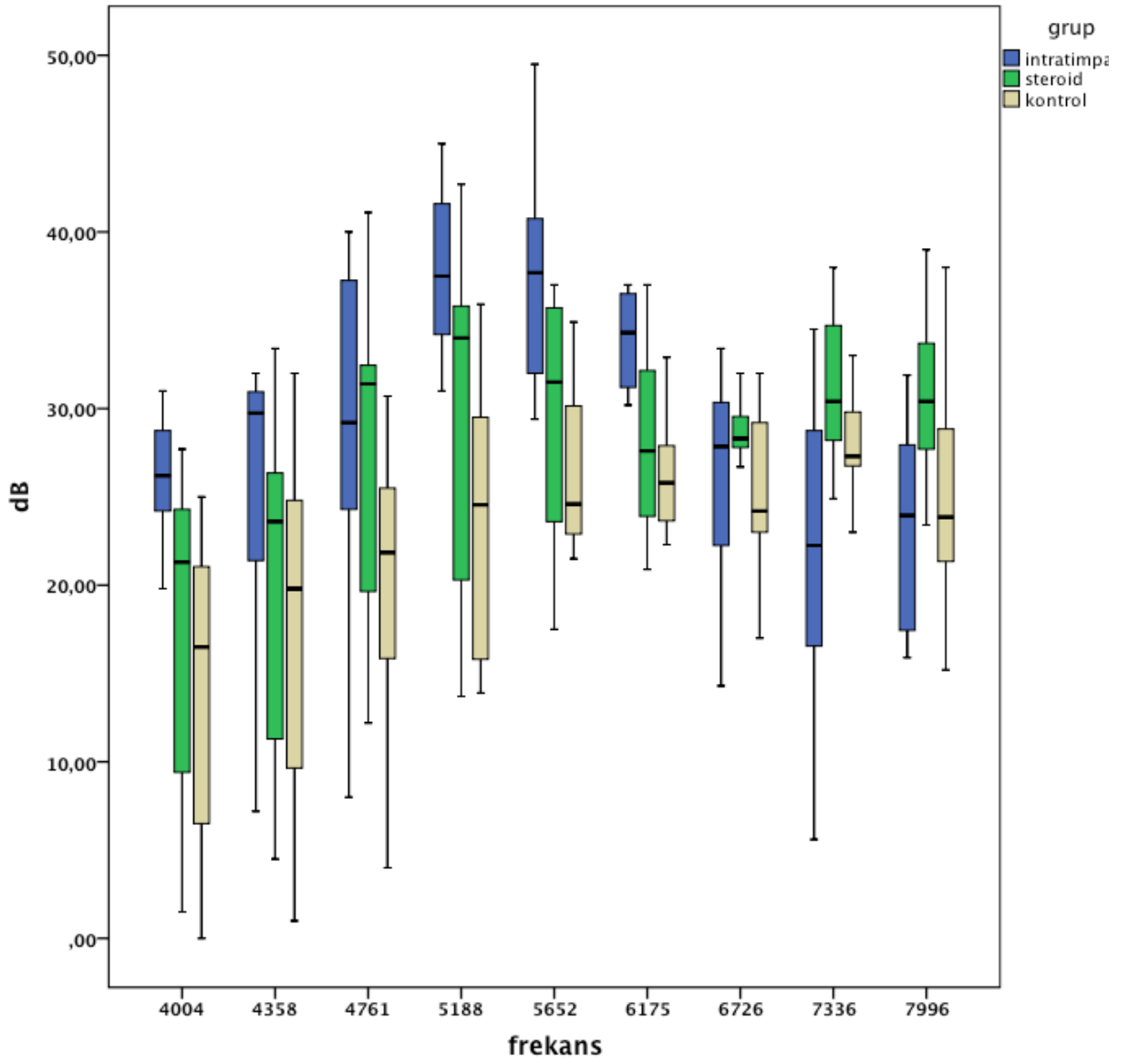
Tüm grupların travma öncesi ölçümünde ve travma sonrası 1. gün ölçümlerinde yapılan Mann Whitney U testi ile benzer olduğu izlendi.

Tüm gruplarda travma sonrası 7. günde ve travma sonrası 21. günde travma sonrası birinci güne göre DPOAE değerlerinde düzelme olduğu izlendi (Grafik 1, Grafik 2). Ancak yapılan Wilcoxon testinde intratimpanik deksametazon enjeksiyonu yapılan grupta travma sonrası 7. gün ölçümü ile travma sonrası 1. gün ölçümleri arasında 5000 ile 6000 Hz frekanslarda istatistiksel anlamlı iyileşme gözlemlendi (Grafik 3). Travma sonrası 21. gün ile travma sonrası 1 gün ölçümleri arasında aynı frekanslarda istatistiksel anlamlı farkın sebat ettiği izlendi (Grafik 4). Sistemik metilprednizolon grubunda ise travma sonrası 7. gün ölçümü ile travma sonrası 1. gün ölçümleri arasında 6000 ile 8000 Hz frekanslarda istatistiksel anlamlı iyileşme gözlemlendi (Grafik 3). Travma sonrası 21. gün ile travma sonrası 1. gün ölçümleri arasında aynı frekanslarda istatistiksel anlamlı farkın sebat ettiği izlendi (Grafik 4). Kontrol grubunda ortalama olarak bir miktar iyileşme izlendi ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Travma sonrası 7. gün ile travma sonrası 1. gün

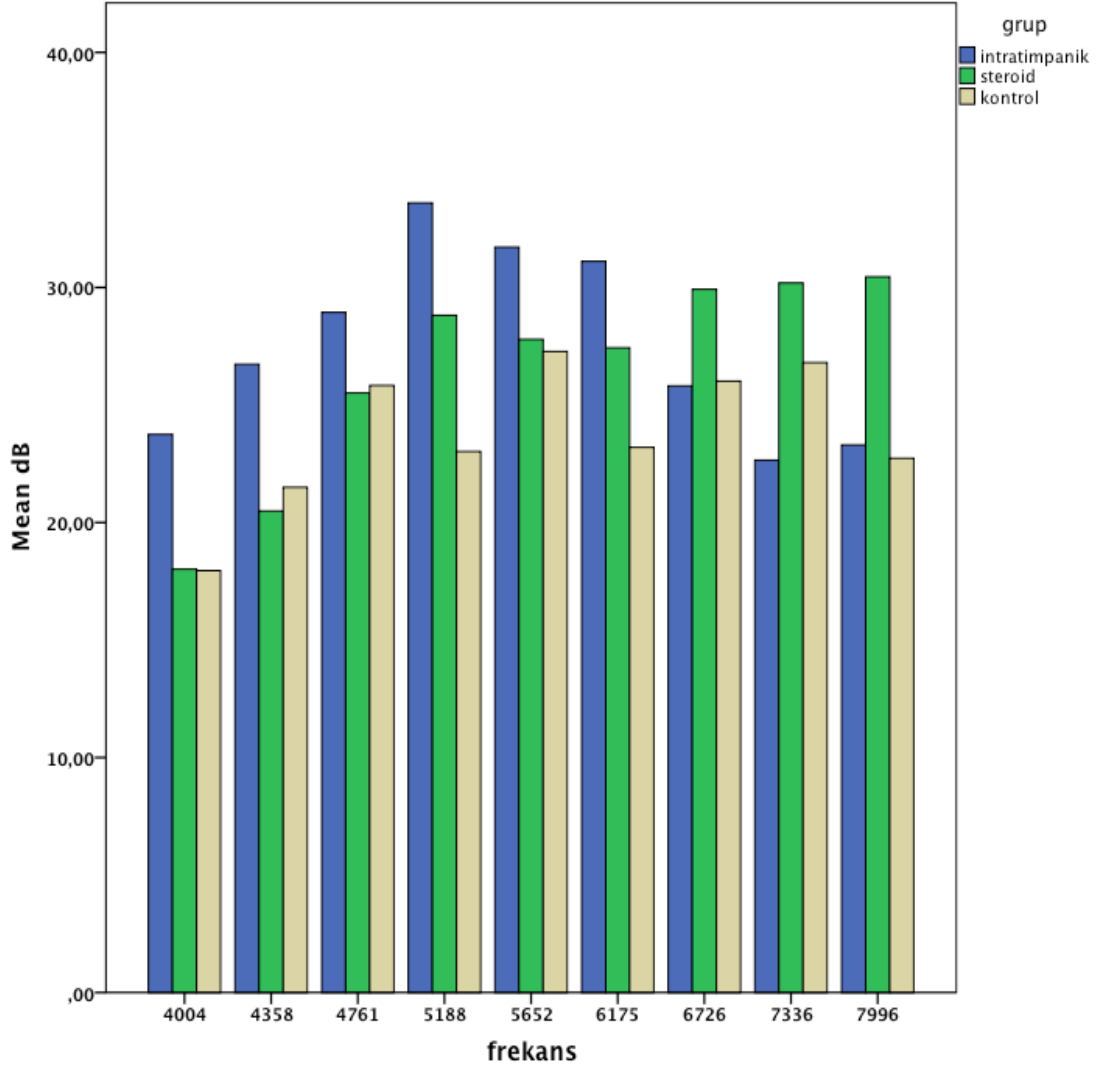
karşılaştırıldığında tüm frekanslar benzer izlendi. Yine travma sonrası 21. gün ile travma sonrası 1. gün ölçümleri arasında tüm frekanslar benzer olarak izlendi (Grafik 3, Grafik 4).



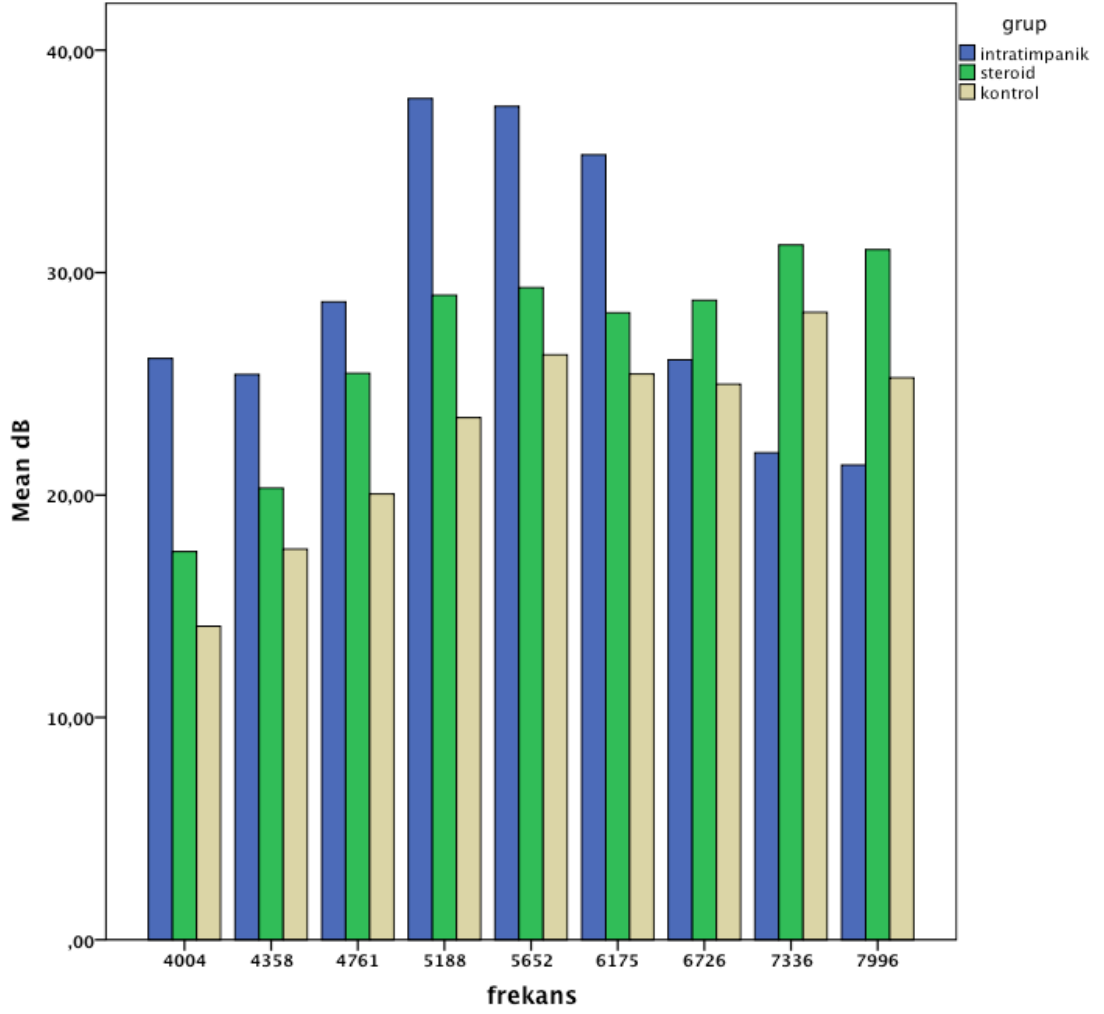
Grafik 1: Her 3 gruba ait travma sonrası 7. gün emisyon ortalamaları en yüksek ve en düşük ölçüm dağılımları ile birlikte.



Grafik 2: Her 3 gruba ait travma sonrası 21. gün emisyon ortalamaları en yüksek ve en düşük ölüm dağılımları ile birlikte.

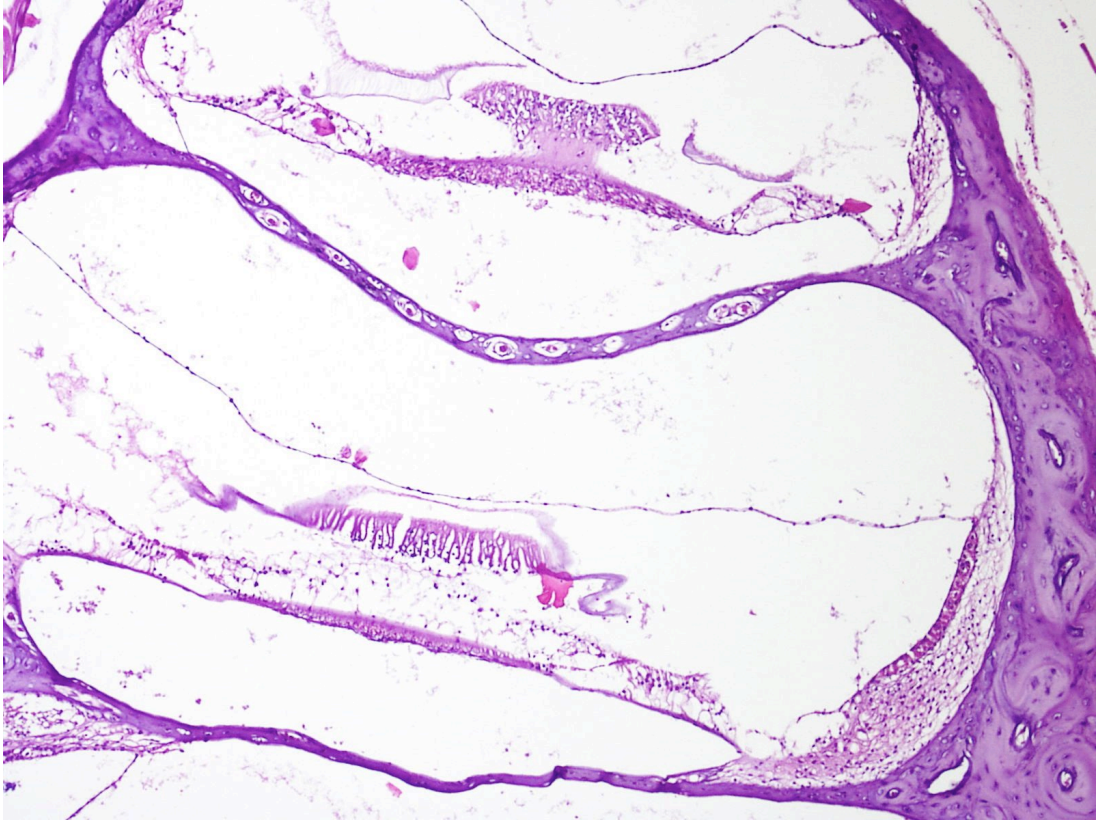


Grafik 3: Travma sonrası 7. güne ait tüm grupların bar grafikleri. İntratimpanik grubunda yapılan non parametrik Wilcoxon testinde 5000 Hz ve 6000 Hz de istatistiksel anlamlılık izlenirken, sistemik steroid grubunda 6000-8000 Hz arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

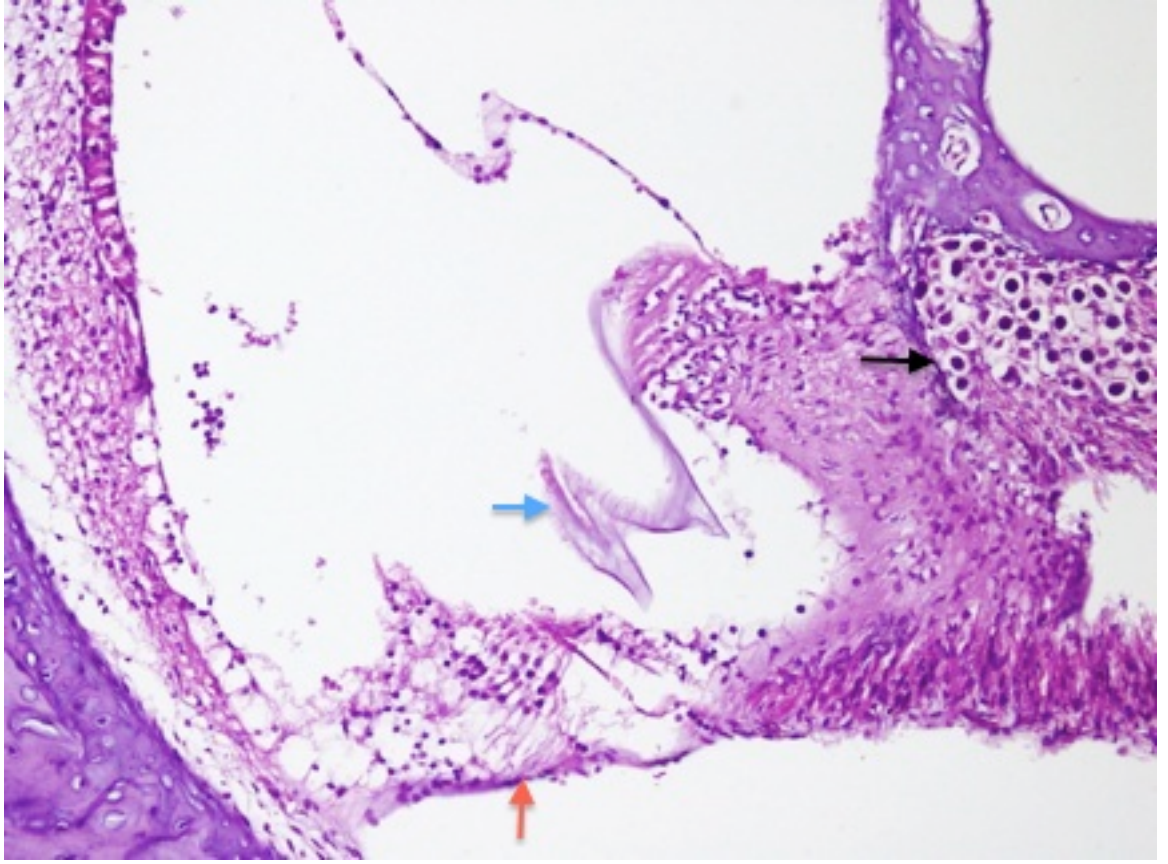


Grafik 4: : Travma sonrası 21. güne ait tüm grupların bar grafikleri. İntratimpanik grubunda yapılan non parametrik Wilcoxon testinde 5000 Hz ve 6000 Hz de istatistiksel anlamlılık izlenirken, sistemik steroid grubunda 6000-8000 Hz arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

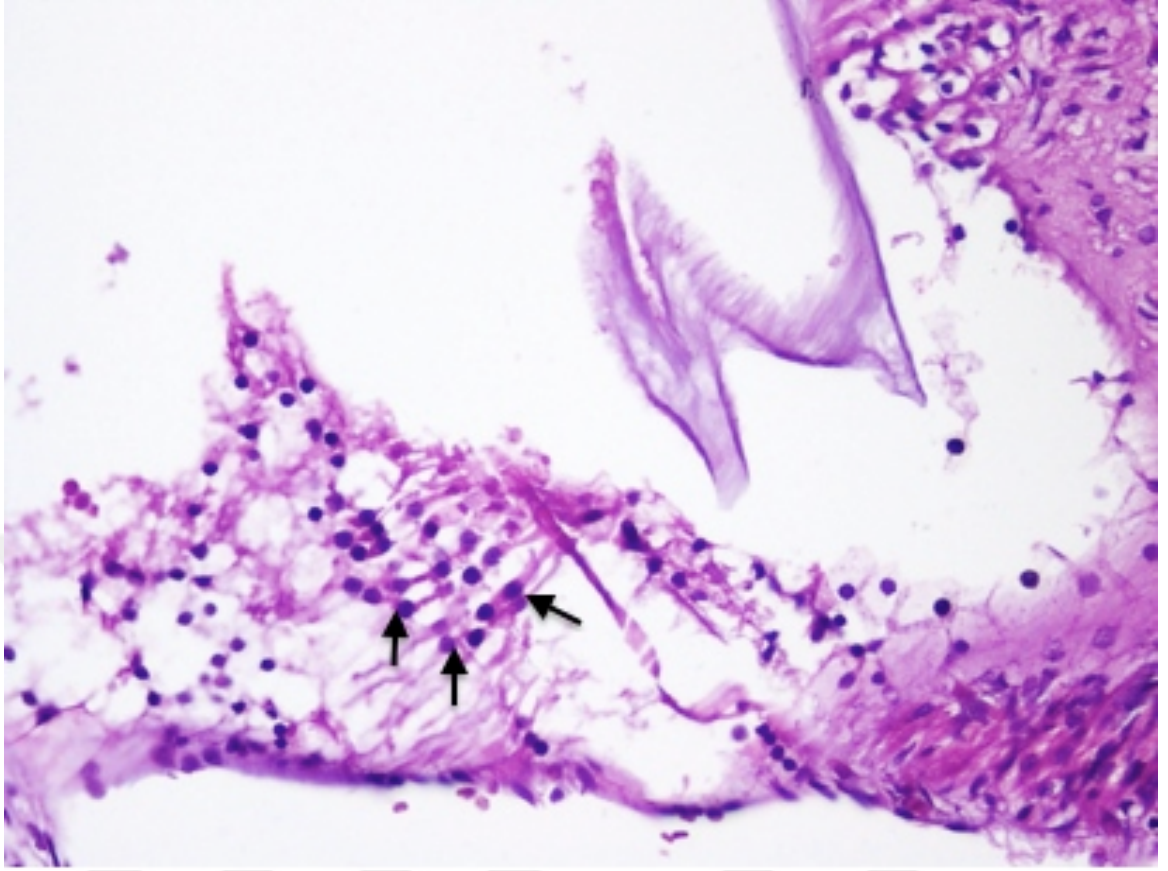
Işık mikroskopi ile yapılan incelemelerde; tüm gruplar önce hematoksilin-eozin ile boyanarak değerlendirildi (Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12). Corti organı gözlemlendi ve immünohistokimyasal olarak apoptozisi göstermek için caspase- 3 ile boyama yapıldı ancak dış saçlı hücrelerde immünohistokimyasal inceleme ile saptanabilecek düzeyde caspase-3 ekspresyonu görülmedi.



Şekil 10 : Histolojik apikal koklea kesiti, H&E, 10X.

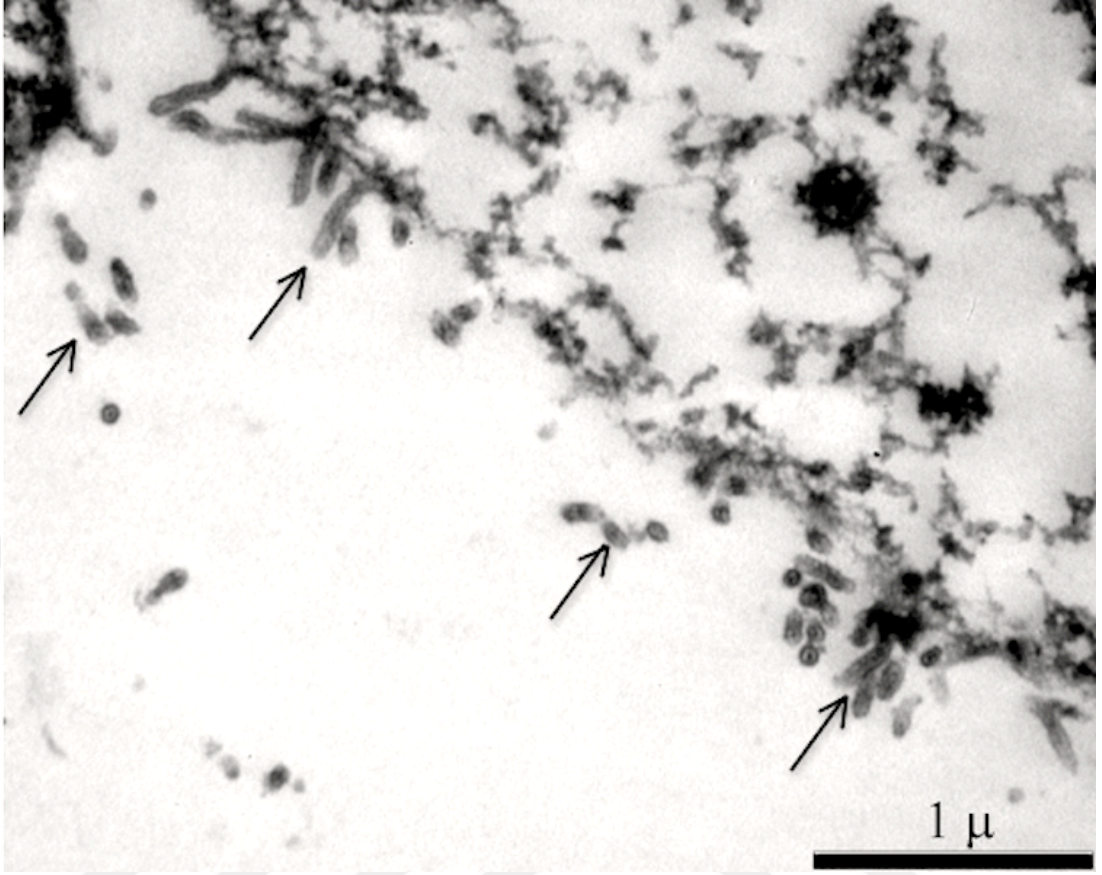


Şekil 11 : Corti organı, H&E, 20X. Siyah Ok: Spiral ganglion, Kırmızı Ok: Bazal membran, Mavi Ok: Tektoriyal membran

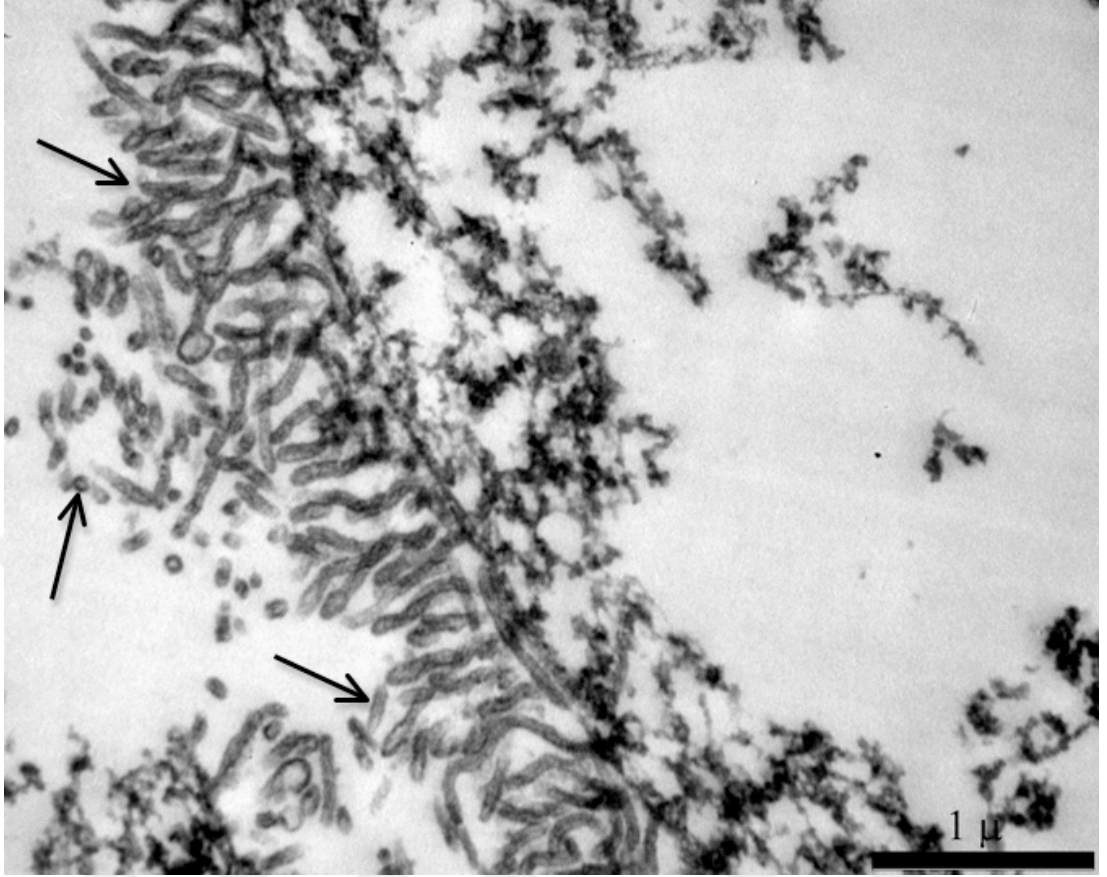


*Şekil 12: Corti organında 2 sıra halinde yer alan dış tüylü hücreler (siyah oklar)
(sistemik steroid grubu) H&E , 40X*

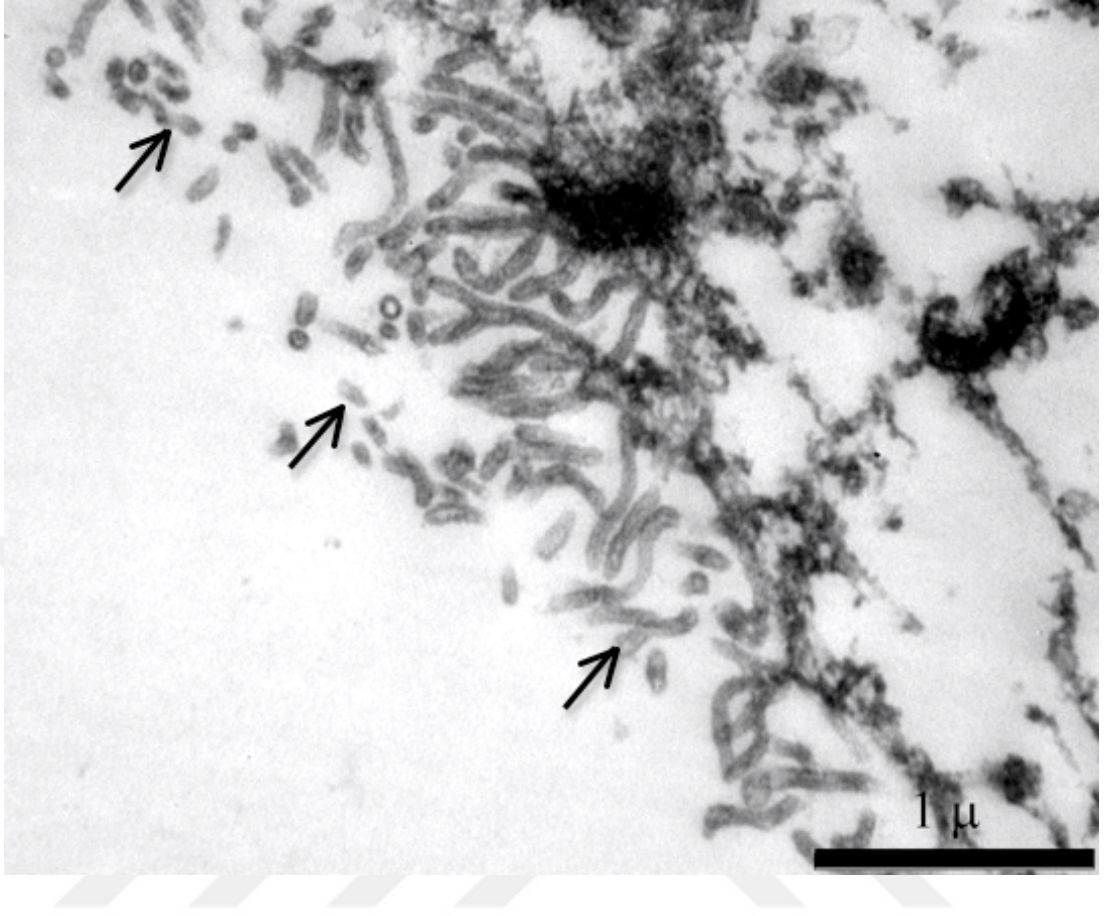
Elektron mikroskopik inceleme için her gruptan bir sıçan seçilerek pilot çalışma şeklinde incelemeye gönderildi. Bu incelemeler kantitatif olarak değil kalitatif olarak değerlendirildi. Yapılan transmission electron mikroskopi (TEM) ve toluidine-blue incelemede; kontrol grubunda dış tüylü hücre ve stereosilya bütünlüğü bozulmuş olarak izlendi. Bununla birlikte intratimpanik steroid grubunda ve sistemik steroid grubunda kontrol grubuna göre stereosilya, dış tüylü hücre bütünlüğü, tektoriyal membran ve spiral ganglion hücre bütünlüğü daha iyi korunmuş olarak izlendi.



Şekil 13: Kontrol grubunda dış tüylü hücrelere ait stereosilyalar sayıları azalmış olarak izlendi.



Şekil 14: Sistemik steroid grubundaki sıçana ait dış tüylü hücrelerdeki stereosilya varlığı. Stereosilya bütünlüğü ve sayıları korunmuş olarak izlendi.



Şekil 15: İntratimpanik grubundaki sıçanlara ait dış tüylü hücrelerin stereosilyaları. Sayıca ve yapıca sistemik steroide göre daha az ancak kontrol grubuna göre daha fazla bütünlükleri korunmuş olarak izlendi.

8. TARTIŞMA

Akustik travma günümüze kadar bir çok çalışmaya konu olmuş, fizyopatolojisinde herkesçe kabul gören teorilerin yanısıra halen aydınlatılmayan ve bu konudaki hipotezler için araştırmacıların ilgi odağı olmaya devam eden bir antitedir. Yüksek sesin iç kulakta yarattığı hasar mekanizması anlaşılmaya çalışılmış, sonrasında ise bu mekanizmalara herhangi bir aşamada müdahale edilerek kalıcı işitme kaybının önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Gürültü maruziyeti kısa süreli ve çok yüksek ses seviyesinde olduğunda akustik travma olarak adlandırılır. Belirli bir sürenin üzerindeki gürültüye sürekli maruz kalma ise gürültüye bağlı işitme kaybı olarak tanımlanır. Yapılmış birçok çalışmaya rağmen “Ne kadar yüksek ses ile ilk aşamada corti organına hasar verilir, maruziyet bittiği halde neden kokleada dejenerasyon devam eder ve neden kokleanın belirli bölgeleri etkilenir?” gibi halen cevaplanmayan sorular vardır.

Gürültüye bağlı işitme kaybından corti organındaki dış tüylü hücre hasarı sorumludur. İşitme kaybidanki eşik tamamen düzelebilir (geçici işitme kaybı) ya da yüksek bir değerde kalabilir (kalıcı işitme kaybı). Geçici işitme kaybında tüylü hücre ölümü hiç görülmezken koklear sinir uçlarının tüylü hücrelerle yaptığı sinapslarda glutamat eksitotoksitesine bağlı şişme maruziyetten yirmidört saat sonra görülebilmektedir (22-24). Kalıcı işitme kaybı ise koklear tüylü hücrelerin ölümü ya da mekano-sensöriyal saç demetlerinin hasarı sonucu gelişir (25). Son yıllarda tüm bu mekanizmaların anlaşılabilmesi için bu konuda hayvanlarla çalışılmaya başlanmıştır.

Literatürde gürültü maruziyetinin frekansından süresine ya da verilmiş şekline bağlı olarak değişen hayvan modelleri mevcuttur. Bizim akustik travma/ gürültü modelimiz de literatürdekilerle uyumluluk göstermektedir (26).

Günümüze kadar gürültüye bağlı işitme kayıplarının tedavisinde kortikosteroidler, N-asetil sistein, salisilatlar, melatonin, tacrolimus, resveratrol, askorbikasit vs. denenmiştir (27-30). Bunlar içinde en çok kabul göreni ani

sensörinöral işitme kaybı tedavisinde de kullanılan kortikosteroidlerdir. Sistemik uygulanmasının yanısıra intratimpanik yolla uygulamalarda da etkinliği gösterilebilmiştir. Bunun en önemli nedeni de glukokortikoid reseptörlerinin sıçanlarda ve insanlarda gösterilebilmiş olmasıdır (31-33). Beyinde serebral iskemi serbest radikal oluşumunu tetiklemektedir. Glukokortikoidler antioksidan enzim aktivitesini hipoksi ya da iskemi boyunca arttırmaktadırlar (34). Ayrıca glukokortikoidler inflamatuvar aktivitenin kısıtlanması, membran stabilizasyonu, artmış perfüzyon ve iyon transportuna katkıda bulunurlar (35). İç kulak hastalıklarının tedavisinde sistemik steroid tedavisi ilk tercih gibi gözükmese de rağmen bireylerin önemli bir kısmı steroidlerle iyileşme gösterememektedir. Konvansiyonel steroid tedavisi ile düzelemeyen hastalar için birkaç etkili olabilecek ikinci basamak tedaviler gündeme gelmiştir. Son yıllarda intratimpanik steroid tedavileri denenmektedir (36). Yuvarlak pencerenin glukokortikoidlere rölaf olarak geçirgen olmasından dolayı ilaçların iç kulağa yuvarlak pencere yoluyla direk uygulanması insan iç kulak hastalıklarında ümit verici bir yöntem olarak görülmektedir. Bu konuda yapılmış önemli çalışmalardan biri de Parnes ve arkadaşlarına aittir. Parnes ve arkadaşlarının 1999'da yaptıkları hayvan çalışmasında ise hidrokortizon, deksametazon ve metilprednizolon grupları oral, intratimpanik ve intravenöz olarak verilmiş ve perilenf, endolenf, beyin-omurilik sıvısı ve plazma örneği ile değerlendirilmiştir. İntratimpanik yol ile uygulanan metilprednizolon üç ilaç içinde en yüksek iç kulak seviyesine ulaşan ajan olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın devamında ise klinik uygulamalı bir çalışmaları olup burada da intratimpanik yolun güvenli ve yüksek etkisi olduğunu bildirmişlerdir (37). Ancak bu çalışmaların ikisinde de patolojik olarak kanıtlanmış değildir. Biz yaptığımız çalışmada gürültüye bağlı işitme kaybı gelişen hayvanlara verdiğimiz intratimpanik ve sistemik steroidin etkinliğini hem odyolojik hem de patolojik olarak kanıtlayabilmeyi ve hangi ajanın daha iyi sonuç verdiğini görerek klinik uygulamalarda rutin tedavide kullanılabilmesini sağlamayı hedefledik.

Akustik travma tüylü hücre hasarı ve kaybına yol açtığı için bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olup bazı tedaviler insanlar için uygulanabilir olmuştur. Gürültüye bağlı işitme kaybında oksidatif stres önemli bir yer tuttuğundan antioksidan bileşikler bu konuda ümit vadeci olmuştur. Çok sayıda antioksidan

prekürsörleri diyete eklenmiştir. Le Prell ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında farelerin diyetlerine beta karoten, C vitamini, E vitamini ve magnezyum kombinasyonu ekleyerek kontrol diyet gurubu farelere göre kalıcı işitme eşiği değişikliklerine karşı koruyuculuk olduğunu göstermişlerdir (38). Kopke ve arkadaşları bir seri çalışma sonrası glutatyonin prekürsörü olan N asetil L sisteinin (L-NAC) şinşillalarda tek doz gürültüye karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (39). L-NAC etkinliği başka yazarlarca da gösterilmesine rağmen bazı çalışmalar aynı ırk ve diğer türlerde bu durumu doğrulamamaktadır (40,41). İnsanlarda L-NAC'ın kullanımını kısıtlayan durum ilacın kan beyin bariyerine iyi nüfuz edememesi olup yüksek dozlara ihtiyaç duyulmasıdır. Bu ilaca gelecekte alternatif olabilecek N-asetil sistein amid (NACA) NAC ile benzer kimyasal yapıya sahip olup yeni bir antioksidan ve potansiyel ağır metal şelatörüdür (42). Antioksidanların yanısıra birçok ilaç tek başına ya da kombine edilerek akustik travma ya da gürültüye bağlı işitme kaybı tedavisinde kullanılmıştır. Bao ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında etosüksimid, zonisamid, metilprednizolon ve deksametazonun profilaktik ve teropatik etkinliğinin olup olmadığını, hangi dozda ve kombinasyonda uygun olduğunu araştırmışlardır. Bu çalışmada etosüksimidin profilaktik etkisi görülmemiş olup teropatik etkisi izlenmiştir. Zonisamidin ise profilaktik etkisi mevcut olup teropatik etkisi görülmemiştir. Metilprednizolon ve deksametazonun ise hem profilaktik hem de teropatik etkisi görülmüştür. Metilprednizolon ve zonisamidin anlamlı sinerjistik profilaktik etkisi görülürken zonisamid ile deksametazon kombinasyonunda böyle bir etki görülmemiştir. Etosüksimidin ise dozu da, metilprednizolon ve deksametazon ile kombinasyonu da etkisi izlenmemiştir (43).

Sentetik glukokortikoidler spinal kord travması gibi birçok nöral travmada yaygın kullanılmaktadır. Sentetik glukokortikoidler çeşitli koklear patolojilerde örneğin; otoimmün iç kulak hastalığı, tinnitus, Meniere gibi hastalıklarda klinik olarak kullanılmaktadır (44,45). Glukokortikoidlerin akustik travmada klinik kullanımına dair güncel bir yayın olmamasına karşın, metil prednizolon ve deksametazonun nöral adaptasyonu ve sağkalımı destekleyen biyolojik rolleri ile tutarlı bir şekilde gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu etkilerinin olduğunu da bir çok hayvan çalışması göstermiştir (46-54). Bizim çalışmamız da akustik travma

sonrası verilen sistemik steroidin (metilprednizolon) yüksek frekanslarda işitmenin düzelmesini sağladığını ve bu etkinin 21. güne kadar devam ettiğini göstermiştir ki bu durum literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Yakın zamanda akustik travma geçirmiş hastalarda hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda hiperbarik oksijen tedavisinin yeterliliği belirsiz olarak kalmıştır. Van der Veen ve bu konu ile ilgili yayınladıkları bir makalede (55) bunun nedenleri şu şekilde sıralanmıştır: İlk olarak çalışmaların randomize olmaması. Bu şekilde çalışmalarda yanlılık ya da endikasyon ve prognostik faktörler açısından karışıklık ortaya çıkmaktadır. İkinci olarak hiperbarik oksijen tedavi protokolleri ve takipleri çok geniş bir aralıkta yer almaktadır, sonuçlar da aynı şekilde sunulmamaktadır. Üçüncü olarak hiperbarik oksijen tedavisinin işitme üzerine iyileştirici etkisi olduğunu söyleyen çalışmaların klinik anlamı belirsizdir. HBO ile tedavi olan ve ilave gelişme sağlanan grupta bildirilen en yüksek değer 15 dB olarak bildirilmiş olup diğer çalışmalarda bu şekilde ek bir gelişme bildirilmemiştir (56). Dördüncü olarak ise takipler genellikle kısa süreli olup bununla ilgili etkinin uzun süre olduğunu iddia eden bir çalışma mevcuttur (42 gün) (57). HBO etkili bulunmuş olsa da önemli olan işitmenin iyileşmesini kısa süre içinde hızlandırıp hızlandırmadığı ve uzun süreli devam ettirdiğini bilebilmektir. Beşinci olarak akut akustik travmanın diğer bir etkisi tinnitus olup bununla ilgili üç çalışma mevcuttur. Vavrina ve Müller çalışmalarında anlamlı fark bulmazken (58); Ylikoski ve arkadaşları HBO ile tedavi edilen grupta tinnitus oranını %5, HBO ile tedavi edilmeyen grupta ise %18 olarak bildirmişlerdir (59). Pilgram ve Schumann (57) ise bu oranları %6'ya %17 olarak bildirmişlerdir. Bu durum HBO'nun tinnitusu iyileştirici yönde pozitif etkisi olduğunu işaret etmektedir ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Son olarak çalışmalarda çok fazla değinilmeyen ancak ciddiye taşıyan HBO yan etkileri mevcuttur. Majör yan etkiler; pulmoner barotravma, akut nörolojik toksisite ve nöbet olup minör yan etkiler; görme bozukluğu, orta kulak, akciğer ve sinüslerin barotravmasıdır. Bu çalışmalardaki yazarlar bir hastada sinüs barotravması ve bir hastada da oksijen intoksikasyonundan söz etmiş olup daha iyi tarif edilebilen yan etkilere literatürde fazla rastlanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada yedi gün boyunca intratimpanik steroid uygulanan grupta iki sıçanın ölmesi ve beşinin ise otit nedeniyle çalışma dışı kalması nedeniyle yedek olarak üç sıçan daha çalışmaya dahil edilmişti. İnsanlarda intratimpanik yolla yapılan uygulamalarda otitis media insidansı oldukça az görülüp; kalıcı timpanik membran perforasyonu görülmezken (60,61); hayvanlarda yapılan çalışmalarda bu oranlar daha sık görülmektedir, bu nedenle hayvan çalışmalarını olumsuz etkilemektedir (27). Bu yüzden intratimpanik uygulamalarda asepsi-antisepsi şartlarına daha dikkat edilmeli ve bu gruptaki hayvan sayısını olası kayıplar göz önünde bulundurarak daha yüksek sayıda tutmak gereklidir.

Bizim çalışmamızda intratimpanik gruptaki hayvanların işitmeleri 7. ve 21. günde 5000 ve 6000 Hz frekanslarda istatistiksel anlamlı düzelme göstermiş olup yüksek frekanslarda (7000-8000 Hz) travma sonrası birinci güne göre yine düzelme olmuş, ancak istatistiksel anlamlı fark gözlenememiştir. Literatürde ise Ozdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akustik travmayı takiben yapılan intratimpanik steroidin etkinliği DPOAE ölçümü ile değerlendirildiğinde 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 ve 6000 Hz'e kadar değerlendirilmiş olup; kontrol grubuna göre 14. gün sonuçlarında yalnızca 6000 Hz frekansında istatistiksel olarak daha yüksek amplitüdlere saptanmıştır (26). Literatürde intratimpanik ilaç uygulamalarına bakacak olursak Meniere hastalığında intratimpanik yolla gentamisin uygulanması bu yolla ilaç uygulamaların önünü açarak ani işitme kaybı, tinnitus ve otoimmün iç kulak hastalığında kortikosteroidlerin (metilprednizolon ya da deksametazon) kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ayaktan uygulanabilmesi, yalnızca hasta kulağa uygulanarak etki etmesi ve sistemik yollarla kıyaslandığında kulakta oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşarak steroidlerin sistemik yan etkilerinin görülmemesi intratimpanik uygulamaların avantajıdır. Timpanik membran perforasyonlarına ilave olarak kişinin duyarlılığına ve uygulanan ilacın türüne, konsantrasyonuna ya da sıcaklığına bağlı olarak ilaç uygulandıktan sonra ağrı ve vertigo oluşması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Ancak bu semptomların süresi 1-2 saat ile sınırlıdır. Yetersiz hijyenik koşullarda bazı hastalarda otitis media da görülmektedir.

Intratimpanik yolla ilaç uygulamaları çeşitli tekniklerle yapılmaktadır. Bu prosedür temel klinik malzeme ve mikroskop gerektirmektedir. Baş 45⁰ açıda ve tedavi edilecek kulak yukarı bakacak şekilde hasta yatırılır. Timpanik membrandaki

uygulama bölgesinin anestezisini sağlamak amacıyla lidokain damla, eksternal kanala anestezik madde enjeksiyonu ya da EMLA (lidokain + prilokain) uygulanabilir. Dental enjektör yardımıyla timpanik membran perfore edilerek yaklaşık 0,4 – 0,6 ml ilaç orta kulağa enjekte edilir. Enjeksiyon sırasında timpanik membranın arkasında kabarcıklar görülmesi enjeksiyonun orta kulağa verildiğinin de kanıtıdır. Sonrasında ise etkilenen kulağa 45⁰ rotasyon yapılarak hastanın bu pozisyonda 20-30 dk kalması beklenir. İntratimpanik uygulamalarda kullanılan bir başka yöntem ise timpanik membrana takılan bir tüpün içine yerleştirilen ve oval pencere nişi ile bağlantı kuran spongioz bir materyal yoludur. Bu yolla kulağa damlatılan ilaç spongioz maddenin kapiller yollarla ilerlemesi sağlanarak oval pencereye iletilmesi sağlanır ve oval pencere tarafından absorbe edilir (MicroWick™, Micromedics, St. Paul, USA). Diğer bir yöntem ise timpanostomi yapılarak oval pencere nişine infüzyon kateteri yerleştirilmesi ve bu kateterin ekstenal bir pompa yardımıyla ilaç infüze etmesidir. Bu sistemler nadiren kullanılmaktadır. Klinikte ayaktan hastalarda daha çok kullanılan yöntem dental enjektör yardımıyla orta kulağa yapılan enjeksiyondur. İntratimpanik tedavilerde gelecek daha kontrollü ve direk uygulanabilir mekanizmaların gelişmesine ve daha etkili ilaçların ve gen terapilerinin bulunmasına bağlıdır. Günümüzde, labirente ulaşan ilaç konsantrasyonunun kontrolü ve difüzyonunu geliştirmek için farklı mekanizmalar geliştirilmiştir. Küçük ozmotik pompalar devamlı ilaç infüzyonunu sağlamaktadır ancak problem bu cihazların nereye yerleştirileceği konusudur (62).

İnatratimpanik uygulamalar kliniklerde genellikle günlük, gūnaşırı ve haftalık olarak yapılmaktadır. Bu konuda Yang ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında deksametazon ve metilprednizolonun inatratimpanik yolla gūnde iki kez yapılabileceğini göstermişlerdir (63).

Literatürdeki bir çok çalışma Meniere hastalığı, ani idiyomatik işitme kaybı, otoimmün iç kulak hastalığı gibi durumlarda inatratimpanik steroid uygulamalarının odyolojik açıdan faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak klinik olarak şiddetli gürültüye bağlı işitme kaybı ile başvuran hastalara önerilen tedaviler ilk etapta gürültüden uzak durma, vazodilatatör ajanlarla ya da tek başına glukokortikoid enjeksiyonu, hiperbarik oksijen tedavisi ya da normovolemik hemodilüsyonu içermektedir. Son yıllarda inatratimpanik yolla verilen steroid bileşiklerinin

perilenften daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu kanıtlayan yayınların üzerine (37,64) akustik travma ya da gürültüye bağlı işitme kaybı ile başvuran hastalarda da intratimpanik steroid tedavilerinin uygulanabileceği gündemdedir. Zhou ve arkadaşları gürültüye bağlı işitme kaybında gecikmeli tedavi edilen hastalarda erken dönemde intratimpanik steroid tedavisinin etkinliğini araştırmışlar ve maruziyet sonrası süreyi 3 gün ile 2 hafta arası olarak belirlemişlerdir. Yalnızca konvansiyonel steroid tedavisi alan hastaları kontrol grubu, konvansiyonel steroid tedavisine ek olarak intratimpanik steroid tedavisi alan hastaları ise çalışma grubu olarak ayırmışlardır. Saf ses odyometride 15 dB ve üzerinde değişme ya da konuşmayı ayırdetme skorunda %15 artış anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Odyolojik olarak sonuçlar intratimpanik grubu lehine istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Bu çalışmada gecikmeli tedavi edilen gürültüye bağlı işitme kayıplı hastalarda erken dönemde intratimpanik steroid tedavisi etkili bulunmuştur (65).

Çalışmamızda intratimpanik steroid grubundaki hayvanlarda yapılan DPOAE sonuçları toplam 2 frekans aralığında (5000-6000 Hz) yedinci günde iyileşme göstermiştir. Elde ettiğimiz bulgular 21. güne kadar istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu sonucu literatür ile uyumludur.

Histolojik olarak gürültüye bağlı işitme kaybı sonrası dış tüylü hücrelerde oluşan değişimi gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Hücre ölümünde iki önemli tip vardır ki bunlar; apoptoz ve nekrozdur. İkisi birbirinden oldukça farklı olup apoptoz süreci hücrenin kendi kendine yürüttüğü bir işlemdir. Bununla beraber nekrozda ise hücrede major bir hasar söz konusudur. Son yapılan çalışmalarda gürültüye maruz kalan şinşillalarda ve gine piglerde dış tüylü hücrelerde şişme kadar kondansasyon ve fragmantasyon gösterilmiştir (66). Nükleer kondansasyon ve fragmantasyon apoptozisin özellikleri iken nükleer şişme nekrozun özelliğidir. Bu morfolojik çalışmalar gürültü maruziyeti sonrası dış tüylü hücre ölümünde apoptozun ve nekrozun birlikte rol aldığına işaret etmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda tüylü hücre hasarının şiddetinin gürültü yoğunluğuyla değiştiği gösterilmiştir (67,68). Apoptozu saptamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiş olup caspase-3 ile boyama metodu bunlardan biridir. Bcl-2 ve kaspazlar apoptotik yolda temel mediatörler olup, bir dizi reaksiyon sonrası caspase-3 tipik DNA fragmantasyonuna neden olmaktadır. Aktifleşen caspase-3 immün boyamayla gösterilebilmektedir. Şiddetli gürültü sonrası

kokleadaki apoptoz progresyonunu gösteren çalışmalarda caspase-3 aktivasyonu tüylü hücrelerde ve spiral ganglion hücrelerinde tespit edilmiştir (69,70). Çalışmamızda dış saçlı hücrelerde immünohistokimyasal inceleme ile saptanabilecek düzeyde caspase-3 ekspresyonu görülmedi.

Bir pilot çalışma olması amacıyla her gruptan bir sıçanın kokleasını kalitatif tespit için elektron mikroskopik incelemeye gönderdik. Sonuç olarak IT deksametazon grubu ve sistemik metilprednizolon grubunda bulunan koklea, dış tüylü hücre morfolojisi ve stereosilyaların sayısı kontrol grubuna göre daha iyi durumda izlendi. Bu durum literatür ile uyumlu izlendi. Park ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5 saat gürültü verilen hayvanların koklealarını 3. günde TEM ile incelendiğinde hücre içi vakuolizasyon ve membranöz yapılarda ödem izlemişlerdir (71).

Yaptığımız çalışmada DPOAE verilerine dayanarak 5000-6000 Hz frekanslarda odyolojik düzelme intratimpanik steroid enjeksiyonu ile sağlanırken; 6000-8000 Hz frekanslarda sistemik steroid enjeksiyonu düzelme sağlamıştır. Bu nedenle akustik travma ya da şiddetli gürültü maruziyeti sonrası ani gelişen işitme kayıplarında travma sonrası en erken dönemde bu iki yöntemin de birlikte kullanılması fayda sağlayabilir. Çalışmamızda ortaya çıkan sistemik ve intratimpanik ilaç uygulanan gruplarda farklı frekanslarda daha etkin olduğunun izlenmesi özellikle diabetes mellitus gibi sistemik steroidin yan etkilerlerinden çekinilen hasta grupları dışında birlikte verilmesinin daha geniş bir frekans bandında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber sistemik steroid verilemeyecek hastalarda intratimpanik steroid tedavisinin tek başına da etkin bir tedavi olabileceği gözlenmiştir.

Akustik travma üzerine yeni ilaçlar için yapılan araştırmalar güncelliğini korumaktadır. Hayvan deneylerinde insulin-like growth faktör 1, kalpain protez inhibitörleri ve lipid peroksidasyon inhibitörleri denenmiş ve randomize klinik deneylerde kullanılmıştır (72,73). Bunun yanısıra adenovirus ve lentivirüs gibi viral vektörleri kullanarak gen terapileri ileri sürülmektedir. Son yapılan çalışmalarda ise kök hücre kullanımı da mevcuttur (74).

Sonuç olarak akustik travma ya da gürültüye bağlı işitme kaybı günlük hayatta birçok insanı etkileyen ve aslında önlenabilir bir hastalıktır. Ancak tedavisinde yer

alan modaliteler değişken olup henüz hastaların tümü tedavi edilememektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



9. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Deneysel sıçan modeli üzerinde yaptığımız bu çalışmada sıçanlara verdiğimiz gürültü sonrasında hayvanlarda işitme kaybı yaratıldı.
2. Tedavi gruplarından sistemik metilprednizolon tedavisi alan grupta DPOAE değerlerinin 7. günde yüksek frekanslarda (6000 – 8000 Hz) düzeldiğini ve bunun 21. günde de devam ettiği izlendi.
3. İntratimpanik deksametazon grubunda ise DPOAE değerlerinin 7. günde 5000 – 6000 Hz frekanslarında düzeldiğini ve bunun 21. gün ölçümlerinde de devam ettiği tespit edildi.
4. Sistemik steroid grubunda 1 hayvan ölüm nedeniyle çalışma dışı kaldı. İntratimpanik grubunda 2 hayvan ölmesi ve 5 hayvanın otit olduğu için çalışma dışı kalması nedeniyle 3 adet yedek hayvan gruba dahil edildi. Bu nedenle asepsi ve antisepsisi şartları daha özenli sağlanarak steroid enjeksiyonu yapılmalı ve olası kayıplar için hayvan sayısı yüksek tutulmalıdır.
5. DPOAE ölçümleri göz önüne alınırsa 5000-6000 Hz frekansda intratimpanik steroid düzelmeye neden olurken; 6000-8000 Hz frekans aralığında sistemik steroid düzelmeye neden olmuştur. Bu nedenle akustik travma ya da şiddetli gürültüye bağlı ani işitme kayıplarında erken dönemde her iki tedavi modalitesinin kombine kullanımı ek yarar sağlayabilir.
6. Bu tür çalışmalarda DPOAE verilerinin ABR verileri ile kombine edilmesinin daha kesin sonuçlara varılabilmesi açısından gerekli olduğunu düşünmekteyiz.
7. Akustik travmaya karşı çeşitli ilaçların tedavi etkinliklerini araştıran çalışmalar devam etse de bu konuda uzun süre daha klinik uygulamalarda etkili tedavinin steroidler olarak kalacağı kanaatindeyiz. Bu nedenle akustik travmada steroid bileşiklerinin etkinliği araştırılırken daha geniş gruplarda ve değişik dozlarda tedavi modalitelerinin denenmesi daha uygun olabilir.
8. Kalitatif inceleme için her gruptan birer koklea TEM incelemesine gönderildi ve bu incelemelerde literatürle uyumlu olarak intratimpanik ve sistemik

steroid verilen gruptaki sıçanların dış tüylü hücrelerdeki stereosilyaların sayısı ve bütünlüğünün korunmuş olduğu izlendi.



10. ÖZET

SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI İŞİTME KAYIPLARINDA SİSTEMİK METİLPREDNİZOLON VE İNTRATİMPANİK DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda akustik travmaya bağlı işitme kaybı gelişen sıçanlarda, sistemik metilprednizolon ve intratimpanik (İT) deksametazonun odyolojik, histopatolojik ve elektron mikroskopik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tüm sıçanlara 1-10 kHz frekansında, 110 dB şiddetinde 8 saat boyunca kesintisiz, homojen karakterde gürültü verildi. Gürültü sonrası 1. gün Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) ölçümü yapıldı. Akustik travma gelişen 31 adet erişkin dişi albino sıçan grup 1 (İT deksametazon, n=8), grup 2 (intraperitoneal metilprednizolon, n=11) ve grup 3 (kontrol, n=12) olmak üzere üç gruba randomize edildi. Birinci gruba 7 gün boyunca 0,8 mg/gün İT deksametazon, ikinci gruba 7 gün 1 mg/kg/gün intraperitoneal metilprednizolon uygulandı. Üçüncü gruba herhangi bir tedavi uygulanmadı. Yedinci ve 21. günde ölçümler tekrarlandı. Sıçanlar 21. günde sakrifiye edilerek kohleaları çıkartıldı ve immunhistokimyasal (kaspaz-3) ve elektron mikroskopik inceleme yapıldı.

Bulgular: Tüm grupların 1. gün ölçümü ile 7 ve 21. gün ölçümleri ayrı ayrı karşılaştırıldı. İT deksametazon uygulanan grupta 5000 ile 6000 Hz frekanslarda istatistiksel anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$). Sistemik metilprednizolon grubunda ise 6000 ile 8000 Hz frekanslarda istatistiksel anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise 1. gün ile 7. ve 21. gün ölçümleri benzer olarak izlendi ($p>0,05$). Kaspaz-3 boyanması elde edilemedi. Elektron mikroskopide grup 1 ve grup 2'de grup 3'e göre stereosilya sayısı ve bütünlüğü kalitatif olarak daha fazla izlendi.

Sonuç: İntratimpanik deksametazon ve sistemik metilprednizolon akustik travmaya bağlı işitme kaybı tedavisinde belirli frekanslarda etkilidir. Her iki metodun kombine kullanımını ek yarar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akustik travma, steroid, otoakustik emisyon.

11. ABSTRACT

THE EVALUATION OF SYSTEMIC METHYLPREDNISOLONE AND INTRATYMPANIC DEXAMETHASONE TREATMENT EFFICACY IN RATS WITH HEARING LOSS DUE TO ACOUSTIC TRAUMA.

Aim: In our study, we aimed to evaluate the audiological, histopathological and electron microscopic effects of systemic methylprednisolone and intratympanic dexamethasone in rats with hearing loss due to acoustic trauma.

Material and Methods: Animals were exposed to white noise at a frequency of 1-10 kHz and 110 dB SPL for 8 hours in a free environment. Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) measurements were performed on the first day of the trial. Thirty-one adult female albino rats with acoustic trauma were randomized into three groups as group 1 (IT dexamethasone, n=8), group 2 (intraperitoneal methylprednisolone, n=11) and group 3 (control, n=12). In group 1, 0.8 mg/day IT dexamethasone and in group 2, 1 mg/kg/day intraperitoneal methylprednisolone were administered during seven days. No treatment was given in group 3. DPOAE test were repeated on the 7th and 21st days. After animals were sacrificed on the 21st day and their cochleas were excised, immunohistochemical (caspase-3) and electron microscopic examinations were performed.

Results: Measurement of the first day to 7th and 21st days were compared in all groups separately. Statistical significant recovery was observed in the frequencies of 5000 - 6000 Hz ($p < 0.05$) in group 1 (IT dexamethasone) and in the frequencies of 6000 - 8000 Hz ($p < 0.05$) in group 2 (systemic methylprednisolone). The measurements in all frequencies between first, 7th and 21st days were similar in control group ($p > 0.05$). No staining was obtained with caspase-3. Group 1 and 2 showed more stable and a large number of stereocilia than group 3 in electron microscopic examination.

Conclusion: Intratympanic dexamethasone and systemic methylprednisolone treatment is effective at certain frequencies in hearing loss acoustic trauma. The combined use of both methods can provide additional benefits.

Keywords: Acoustic trauma, steroid, otoacoustic emissions

12. KAYNAKLAR

1. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The globalburden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Indust. Med* 2005;48 (6):446-58.
2. Barany R. Die Beinflussung des Ohrensausens durch intravenöse Lokalanaestetica. *Acta Otolaryngol* 1935;23:201-3.
3. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1956;66(7):859-70.
4. Nihat Çakır. *Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri.
5. Asım Aslan. Kulak Anatomisi. In Can Koç, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013,47-63.
6. Austin DF. Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, ed. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000; 838-57.
7. Abbas PJ, Miller CA, Physiology of the auditory system. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, ed. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 3 rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998; 2831-74.
8. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 2.Baskı. Arıncı K ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 1997;124-6.
9. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 1998.
10. Hall JE. The sense of hearing. In Guyton AC, Hall JE. ed *Textbook of Medical Physiology*. 12th edition. USA: Saunders. 2010: 633-644.
11. Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91: 82 – 89.

12. Dirckx JJ, Daemers K, Somers T, Offeciers FE, Govaerts PJ. Numerical assessment of TOAE screening results: currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. *Acta Otolarygol* 1996; 116: 672 – 79.
13. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1976; 132 - 134
14. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise induced hearing loss. *Ear & Hearing*. 2006;27(1):1-19.
15. Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *Journal of Association for Research*. 2002;3(3):248-68.
16. Kemp DT. Otoacoustic emissions, travelling waves and cochlear mechanisms. *Hear Res* 1986; 22: 95–104.
17. Martin GK, Probst R, Lonsbury- Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: Normative findings. *Ear and Hearing*.1990;11(2):106-20.
18. Carolyn J. Brown, İşitmenin elektrofizyolojik olarak belirlenmesi. . In Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, ed. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. 4. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007, 3466-3467.
19. Kayaalp SO. Tıbbı Farmakoloji 11. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş yayınevi, 2005: 1079-107
20. Schimer BP, Adrenocorticotropic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the senthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (Eds). *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill companies; 1996: 1459-85.
21. Chrousos GP, Margioris AN. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. In: Katzung BG (Ed). *Basics and Clinical Pharmacology*. 8th ed. San Francisco: MacGraw Hill companies; 2001: 660-78.
22. Spendlin H. Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation. *Acta Otolaryngol*. 1971 Feb-Mar;71(2):166-76.

23. Liberman MC, Mulroy MI. Acute and chronic effects of acoustic trauma: cochlear pathology and auditory nerve pathophysiology. In: New perspectives on noise-induced hearing loss (Hamernik RP, Henderson D, Salvi R, eds). 1982 pp105-136. New York: Raven.
24. Robertson D. Functional significance of dendritic swelling after lead sounds in the guinea pig cochlea. *Hear and research*. 1983;9:263-268.
25. Liberman MC, Dodds LW. Single- neuron labeling and chronic cochlear pathology.III. Stereocilia damage and alterations of threshold tuning curves. *Hear Res*. 1984;16:55-74.
26. Ozdogan F, Ensari S, Cakir O, Ozcan KM, Koseoglu S, Ozdas T, Gurgun SG, Dere H. Investigation of the cochlear effects of intratympanic steroids administered following acoustic trauma. *Laryngoscope*. 2012;122(4):877-82.
27. Zhou Y, Zheng H, Shen X, Zhang Q, Yang M. Intratympanic administration of methylprednisolone reduces impact of experimental intensive impulse noise trauma on hearing. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:602-607.
28. Kopke RD, Weisskopf PA, Boone JL, Jackson RL, Wester DC, Hoffer ME, Lambert DC, Charon CC, Ding DL, McBride D. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. *Hear Res*. 2000;149:138-46.
29. Bas E, Martinez-Soriano F, Lainez JM, Marco J. An experimental comparative study of dexamethasone , melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:385-389.
30. Seidman MD, Tang W, Bai VU, Ahmad N, Jiang H, Media J, Patel N, Rubin CJ, Standring RT. Resveratrol decreases noise-induced cyclooxygenase-2 expression in the rat cochlea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:827-33.
31. Rarey KE, Curtis LM, ten Cate WJ. Tissue specific levels of glucocorticoid receptor within the rat inner ear. *Hear Res*. 1993;64:205-10.
32. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1996;115:38-41.
33. Ten Cate WJ, Curtis LM, Small GM, Rarey KE. Localization of glucocorticoid receptors and glucocorticoid receptor mRNAs in rat cochlea. *Laryngoscope* 1993;103:865-71.

34. Tuor UI, Simone CS, Arellano R, Tanswell K, Post M. Glucocorticoid prevention of neonatal hypoxic-ischemic damage: role of hyperglycemia and antioxidant enzymes. *Brain Res.* 1993;604:165-172.
35. Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Masuda M, Ogawa K, Okano H. Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J Neurosci Res.* 2006;83:575-83.
36. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, Beatty C, Hugh GB, Mason J, Maw J, Musiek FL. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol.* 2004;25:1034-39.
37. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope.* 1999;109:1-17.
38. LePrell CG, Gagnon PM, Bennett DC, Ohlemiller KK. Nutrient enhanced diet reduces noise-induced damage to the inner ear and hearing loss. *Transl Res.* 2011;158:54-70.
39. Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: From the bench top to the clinic. *Hear Res.* 2007;226:114-25.
40. Hamernik RP, Qiu W, Davis B. The effectiveness of N-acetylcysteine (LNAC) in the prevention of severe noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2008;239:99-106.
41. Davis RR, Custer DA, Krieg E, Alagramam K. N-acetyl L-Cysteine does not protect mouse ears from the effects of noise. *J Occup Med Toxicol.* 2010;5:11.
42. Ates B, Abraham L, Ercan N. Antioxidant and free radical scavenging properties of N-acetylcysteine amide (NACA) and comparison with N-acetylcysteine (NAC). *Free Radic Res.* 2008;42:372-7.
43. Bao J, Hungerford M, Luxmore R, Ding D, Qiu Z, Lei D, Yang A, Liang R, Ohlemiller KK. Prophylactic and therapeutic functions of drug combinations against noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2013;304:33-40.
44. Dodson KM, Sismanis A. Intratympanic perfusion for the treatment of tinnitus. *Otolaryngol Clin. North. Am.* 2004;37:991-1000.

45. Dodson KM, Woodson E, Sismanis A. Intratympanic steroid perfusion for the treatment of Meniere's disease: a retrospective study. *Ear Nose Throat J.* 2004;83:394-398.
46. Canlon B, Meltser I, Johansson P, Tahera Y. Glucocorticoid receptors modulate auditory sensitivity to acoustic trauma. *Hear Res.* 2007;226:61-69.
47. Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Canlon B. Restraint stress modulates glucocorticoid receptors and nuclear factor kappa B in the cochlea. *NeuroReport.* 2006;17:879-882.
48. Henry KR. Noise-induced auditory loss: influence of genotype, naloxone and methyl-prednisolone. *Acta Otolaryngol.* 1992;112:599-60.
49. Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. *Hear Res.* 1998;115:149-161.
50. Sendowski I, Abamrane L, Raffin F, Cros D, Clarencon D. Therapeutic efficacy of intra-cochlear administration of methylprednisolone after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. *Hear Res.* 2006;221:119-127.
51. Tabuchi K, Murashita H, Sakai S, Hoshino T, Uernaetomari I, Hara A. Therapeutic time window of methylprednisolone in acoustic injury. *Otol Neurotol.* 2006;27:176-179.
52. Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Hansson AC, Canlon B. Glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B interactions in restraint stress-mediated protection against acoustic trauma. *Endocrinology.* 2007;147:4430-4437.
53. Takahashi K, Kusakari J, Kimura S, Wada T, Hara A. The effect of methylprednisolone on acoustic trauma. *Acta Otolaryngol.* 1996;116:209-212.
54. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res.* 2004;196:58-68.
55. Van der Veen EL, van Hulst RA, de Ru JA. Hyperbaric oxygen therapy in acute acoustic trauma: A rapid systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;March :19 (Epub ahead of print].

56. Lafere P, Vanhoutte D, Germopre P. Hyperbaric oxygen therapy for acute noise-induced hearing loss: evaluation of different treatment regimens. *Diving Hyperb Med.* 2010;40:63-67.
57. Pilgramm M, Scumann K. Hyperbaric oxygen therapy for acute acoustic trauma. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;241:247-257.
58. Vavrina j, Muller W. Therapeutic effect of hyperbaric oxygenation in acute acoustic trauma. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1995;116:377-380.
59. Ylikoski J, Makitie A, Kuokkanen J, Pirvola U, Savolainen S. Hyperbaric oxygen therapy seems to enhance recovery from acute acoustic trauma. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:1110-1115.
60. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2001;4:475-9.
61. Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, Dini FM. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamycin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125;5:537-43.
62. Herraiz C, Aparicio JM, Plaza G. Intratympanic drug delivery for the treatment of inner ear diseases. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2010;61:225-232.
63. Yang J, Wu H, Zhang P, Hou DM, Chen J, Zhang SG. The pharmacokinetic profiles of dexamethasone and methylprednisolone concentration in perilymph and plasma following systemic and local administration. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:496-504.
64. Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol Neurotol.* 2007;28:1124-1130.
65. Zhou Y, Zheng G, Zheng H, Zhou R, Zhu X, Zhang Q. Primary observation of early transtympanic steroid injection in patients with delayed treatment of noise-induced hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2013;18:89-94.
66. Hu BH, Guo W, Wang PY, Henderson D, Jiang SC. Intense noise-induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae. *Acta Otolaryngol.* 2000;120:19-24.

67. Erlandsson B, Hakanson H, Ivarsson A, Nilsson P, Wersall J. Hair cell damage in the guinea pig due to different kinds of noise. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)*. 1980;367:1-43.
68. Fredelius L, Johansson B, Bagger Sjoback D, Wersall J. Qualitative and quantitative changes in the guinea pig organ of Corti after pure ton acoustic overstimulation. *Hear Res*. 1987;30:157-67.
69. Xiong M, He Q, Lai H, Wang J. Oxidative stress in spiral ganglion cells of pigmented and albino guinea pigs exposed to impulse noise. *Acta Otolaryngol*. 2011;131:914-20.
70. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res*. 2002;166:62-71.
71. Park MH, Lee HS, Song JJ, Chang SO, Oh SH. Increased activity of mitochondrial respiratory chain complex in noise-damaged rat cochlea. *Acta Otolaryngol*. 2012;132:134-141.
72. Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, Kim TS, Tabat Y, Ito J. Cochlear protection by local insulin-like growth factor-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope*. 2006;116:529-33.
73. Wang J, Pignol B, Chabrier PE, Saido T, Lloyd R, Tang Y, Lenoir M, Puel JL. A novel dual inhibitor of calpains and lipid peroxidation (BN82270) rescues the cochlea from sound trauma. *Neuropharmacology*. 2007;52:1426-37.
74. Ajalloueyan M, Kouhi A, Asgari A, Salem M, Hasanlifard M. Stem cell transplantation in noise induced hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:469-72.

